Aus dem gerichtlich-medizinischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. J. Dettling

Tödliche Vergiftungen
durch
Sulfanilamide
und deren
forensischer Nachweis

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

Remigi Joller
von Dallenwil (Nidw.)

Buchdruckerei Ed. Engelberger, Stans
1944

R UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. J. Dettling von der Med. Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 8. Dezember 1943

Der Dekan der Med. Fakultät:
Prof. Dr. E. Glanzmann

Meinen Eltern

Landammann Remigi Joller und
Frau Elisa Joller-Walperswiler

in Dankbarkeit

Einleitung

Als Gelmo 1908 das Sulfanilamid synthetisierte, um einen neuen Farbstoff in der Industrie einzuführen, ahnte er wohl kaum, welch eine große Bedeutung sein neues Produkt einmal in der Medizin einnehmen sollte.

1932 entdeckte Domagk die chemotherapeutische Wirkung sulfonamidhaltiger Farbstoffe, speziell des Prontosils, gegenüber bakteriellen Infektionen. Drei Jahre später ergänzten Levaditi, Fourneau, Tréfouel und Nitti die Arbeiten Domagks, indem sie nachwiesen, daß schon das Ausgangsprodukt für die Synthese des Prontosils, das Sulfanilamid, eine dem Prontosil gleichartige Wirkung besitzt, sofern die SO-Gruppe der NH_2-Gruppe in Parastellung gegenüber steht.

Inzwischen ist die Zahl der einzelnen Sulfonamidprodukte sehr groß geworden. Wurde am Anfang von der medizinischen Literatur nur auf die ungeahnte, überraschende Heilwirkung dieser Präparate hingewiesen, so wird nun in letzter Zeit immer mehr und mehr von toxischen Nebenwirkungen berichtet. Diese Nebenwirkungen und andere Beweggründe haben auch bereits zum Rezepturzwang geführt.

Prof. Dettling wurde bei einem außergewöhnlichen Todesfall, verursacht durch eine Sulfanilamidvergiftung, auf die forensische Bedeutung dieser neuen Medikamente aufmerksam. Es wurde mir die Aufgabe gestellt, speziell die Todesfälle durch die neuen Chemotherapeutika anhand der Weltliteratur zusammen zu stellen, eine Klassifizierung der Vergiftungen durch Sulfanilamide zu versuchen und den forensischen Nachweis derselben an der Leiche darzustellen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546502_0066

Toxische Schädigungen durch Sulfanilamide

A. Leichte Nebenerscheinungen

Bei keinem andern Medikament gilt der Satz besser, als für die Sulfanilamide, den ich nach Hegglin zitiere: „Wenn Medikamente hoher therapeutischer Wirksamkeit in den Arzneischatz aufgenommen werden, so finden die im allgemeinen seltenen Nebenerscheinungen gegenüber den auffälligen Erfolgen, welche mit dem Mittel erzeugt werden können, zuerst keine Beachtung."

Bensley teilt die Nebenwirkungen der Sulfonamide in harmlose und ernste ein. Als harmlose Erscheinung gelten Uebelkeit und Erbrechen. Fast kein Kranker, dem man die modernen Chemotherapeutika verabreicht, kommt um diese Klippen herum. Hegglin teilt mit, daß bei den hohen Anfangsdosen, die bei Pneumoniebehandlung nötig sind, bei „Dagénan" N a u s e a in 100 % der Fälle, und E r b r e c h e n bei der Hälfte beobachtet wird. Weniger stark sind die Nebenwirkungen bei „Cibazol" (Löffler und Hegglin) und sollen bei „Irgamid" (Markoff) gänzlich fehlen. Diese Nebenerscheinungen können so heftig sein, daß sie den Arzt zwingen die Therapie abzubrechen. Merkwürdig ist, daß Erbrechen auch bei intravenöser Verabreichung dieser Chemotherapeutika auftritt, was eher für eine zentrale Genese des Erbrechens sprechen würde. Dabei fehlen aber andere zentrale Symptome, wie Vagusreizung usw. Untersuchungen des Mageninhaltes bei parenteraler Verabreichung, wobei sich auch Erbrechen einstellte, ergaben eine starke Ausschüttung des Therapeutikums im Magensaft. Dieser Befund deutet darauf hin, daß Sulfanilamide ähnlich wie Morphium bei parenteraler Verabreichung im Magen ausgeschieden werden. Es scheint also, daß Erbrechen sowohl als eine Magenwirkung, als auch als zentral bedingt aufgefaßt werden kann.

Ueber die Genese einer mit der Sulfanilamidtherapie auftretenden Z y a n o s e ist man sich noch nicht ganz im klaren. Auf jeden Fall gilt sie, wenn auch als leichtes Symptom der Toxizität. Der Zusammenhang mit Methämoglobinbildung und Heinz'scher Innenkörperanämie wird von Löffler und Hegglin bejat, von Markoff hingegen verneint. Sicher ist, daß eine Methämoglobinbildung die Sauerstoffkapazität des Blutes stark beeinflussen muß, da methämoglobinhaltige Blutkörperchen nicht mehr 0_2 aufnehmen und transportieren können. Von verschiedenen Autoren wird auch eine Bildung von Sulfhämoglobin angenommen (Leuthard). Als Beweis für die Methämoglobinbildung dürfte auch die oft auftretende Porphyrinurie (Koproporphyrin III) gelten. Möglicherweise entsteht der Farbstoff in diesem Fall direkt aus dem Abbau des Hämoglobins, wobei die Bildung des Porphyrins leicht durch spur-

weise p-Aminophenol- oder ähnliche Körper aus dem Medikament zu erklären wäre.

Bekannt sind auch die Hautexantheme, die je nach dem angewandten Präparat bis 2 bis 3 % der behandelten Kranken befallen können. Beim Cibazol haben sie einen Erythema-nodosum-artigen Charakter. Meist werden sie als eine allergische Reaktion erklärt. Miescher vermutet eben wegen dieses Erythema-nodosum-artigen Aussehens ein Mikrobid, das auf einen intensiven Bakterienabbau zurückzuführen sei.

Besonders amerikanische Autoren (Brunsting) befassen sich mit Exanthemen, die auf einer Photosensibilisierung der unbedeckten Körperstellen beruhen und oft bullöse Effloreszenzen zeigen. Ohne Zweifel handelt es sich da um echt toxische Wirkungen.

Drug fever tritt meist am 7. bis 9. Tag auf und kann 2 bis 6 Tage dauern. Bickel erklärt es mit einem plötzlichen Freiwerden von großen Toxinmengen oder mit der Bildung von chemospezifischen Antikörpern. Es kann bei gewissen Präparaten, vor allem sind Sulfapyridin und Sulfothiazol bekannt, in seltenen Fällen zu anaphylaktischen Erscheinungen mit starkem Unwohlsein, Bangigkeit und Zyanose kommen. Diese Reaktionen scheinen nach Beobachtungen von Gsell nicht durch den Thiazolkern, sondern durch das Sulfonamid selbst hervorgerufen zu werden.

Als weitere harmlose Nebenwirkungen der Sulfanilamide gelten Konjunktivitis und flüchtige Skleritis (Schmid und Saubermann), Verwirrtheitszustände und kürzere Zeit dauernde Azoospermie (Boghrati). Als harmlos werden diese Zustände offenbar deshalb bezeichnet, weil sie mit Absetzen der Therapie rasch und von selbst wieder verschwinden.

Autorenverzeichnis:

1. Gelmo: Monatsschrift für Geburtshilfe Vol. 111/40
2. Domagk: Dtsche med. W. schr. 1935/61
3. Tréfouel: C. r. Soc. Biol. 1935/20
4. Bensley: Canad. med. Association J. 1940/30
5. Hegglin: Schw. med. W. schr. 1940/881
6. Leuthard: Schw. med. W. schr. 1940/880
7. Miescher: Schw. med. W. schr. 1940/621
8. Brunsting: Proc. Staff. Meet. Mayo Clin, Rochester 12/614
9. Löffler und Hegglin: Schw. med. W. schr. 1942/7
10. Markoff: Schw. med. W. schr. 1942/334
11. Boghrati: Diss. Genf 1940
12. Gsell: Schweiz. med. W. schr. 1940/16 und 1941/51
13. Bickel: Schw. med. W. schr. 1940/21
14. Schmied und Saubermann: Ophtalmologica 1941/101 und 1942/103

B. Schwere toxische Schädigungen durch Sulfanilamide

1. Agranulocytosen. Die häufigste und gefürchtetste Komplikation der Sulfanilamidtherapie ist die Leucopenie und Agranulocytose. Die Agranulocytosen lassen sich nach Hegglin in allergische und toxische Formen einteilen, wobei die Pyramidon-agranulocytose der Prototyp für die allergische Form ist. Mit Ausnahme weniger Fälle lassen die Agranulocytosen, verursacht durch Sulfanilamide, den Schluß zu, daß sie toxisch bedingt sind. Aehnlich wie bei der Salvarsanagranulocytose muß eine toxische Hemmung der Leucopoese im Knochenmark vorliegen.

Meist ist die Dosierung der Sulfanilamide aus verschiedenen Gründen eine sehr hohe, 50 Gramm und mehr und die Medikamentation erstreckt sich über eine lange Zeit, 8 bis 20 Tage und noch mehr. (Siehe Tabelle). In manchen Fällen ist sie nicht kontinuierlich, sondern unterbrochen. Diese Tatsache könnte für eine allfällige Sensibilisierung von Wichtigkeit sein. Briggs fand nach nur 8 Tage dauernder Verabreichung schon eine erhebliche Granulocytopenie. Meist aber und das ist für die Sulfanilamid-agranulocytose wichtig, treten die ersten Erscheinungen erst längere Zeit nach Einsetzen der Therapie auf. Im Mittel rechnet man 15 bis 27 Tage nach Verabreichung der ersten Dosis. Infolge dieser langen Latenzzeit ist das Medikament meist schon lange abgesetzt. Man ist daher überrascht, wenn nach einer längern Periode des Wohlbefindens klinische Symptome auftreten, wie plötzlicher Temperaturanstieg usw., für den man keine Erklärung findet. Es ist deshalb verständlich, wenn diese neue Erkrankung als Rezidiv der Grundkrankheit gehalten wird. Es sollte daher der neue Fieberschub nicht sofort wieder mit Sulfanilamid behandelt werden, sondern es ist unbedingt zu fordern, daß vorerst ein Blutstatus gemacht wird. Selten fehlt das für eine Agranulocytose typische Bild einer Angina. Fälle ohne klinische Symptome sind selten; ein Fall, der allerdings in Heilung überging, wird von Agranat (Lancet 1939/309) beschrieben.

Da die klinischen Erscheinungen im allgemeinen unvermutet auftreten, ist es bisher nicht gelungen, die Zahl der Neutrophilen quantitativ schon vor dem Schub zu verfolgen. Aus den vorliegenden Befunden darf aber geschlossen werden, daß der Abfall allmählich erfolgt.

Um die Frage abzuklären, ob die Sulfanilamide insbesondere das Sulfapyridin ganz allgemein eine hemmende Wirkung auf die Leukopoese ausüben, haben Britton und Howkins an 50 Personen die Leukozytenverhältnisse studiert.

50 Patienten, davon 17 gesunde Kontrollpersonen, erhielten innert 14 Tagen 21 g Sulfapyridin (Dagenan). 46 % zeigten eine vorübergehende Leukopenie (Polymorphkernige unter 3000), welche zwischen dem 7. und 20. Tag nach Beginn der Verabreichung des Mittels gefunden wurden, also innerhalb der Zeit, welche in Bezug auf das Auftreten der Agranulocytose ge-

fahrdrohend ist. Darin sehen wir eine Bestätigung für die These der toxischen Sulfanilamid-agranulocytosen.

Die Prognose der Sulfanilamid-agranulocytose, insbesondere der Dagenan-agranulocytose ist ernst, wenn auch nicht immer infaust. Nach einer Zusammenstellung von Hegglin starben von 12 an Dagenan-agranulocytose erkrankten Patienten deren 6, also 50 %, während die übrigen 50 % in Heilung ausgingen. Als prognostisch günstig wird eine Vermehrung der Monocyten im Blut und eine Vermehrung der Promyelocyten im Mark angesehen. Der Tod erfolgt auch meist nicht direkt infolge der Agranulocytose, sondern an einer, allerdings durch dieselbe begünstigten Neuinfektion. Diese Resistenzlosigkeit gegenüber einer Neu- oder Reinfektion bedingt das größte Gefahrenmoment.

Die Therapie besteht in sofortigem Absetzen des Medikamentes, Bluttransfusionen, Injektionen von Pentnucleid und Nucleotartrat. Von 50 mir in der Literatur zugänglichen, durch Sulfanilamide bedingten Todesfällen, erfolgte der Tod infolge Agranulocytose oder durch dieselbe verursachte Resistenzlosigkeit gegen neue Infektionen in 25 Fällen = 50 %.

Was die Toxizität der einzelnen Sulfonamidderivate betrifft, ist zu sagen, daß das Sulfapyridin weitaus die häufigste Ursache der Agranulocytose ist. Von 25 Agranulocytose-Todesfällen sind 11 durch Sulfapyridin verursacht. Cibazol ist, was die toxische Wirkung auf die Leukopoese anbelangt, bedeutend harmloser. Allerdings wird von Spink und Hansen über Fälle von Leukopenie und von Putnam und Hoyne über Agranulocytosen auch nach Sulfathiazol berichtet. Markoff schreibt, daß nach Irgamid bis heute noch keine Störung der Leukopoese beobachtet worden sei. Allerdings sind darüber die Akten noch nicht geschlossen.

Um im übrigen ein klares Bild über die Sulfanilamid-agranulocytosen zu verschaffen, gebe ich im Folgenden einige Krankengeschichten wieder, die das Krankheitsbild charakteristisch beleuchten.

Fall 1 nach Hegglin: Die schwerste Nebenerscheinung der Sulfanilamid-Therapie ist die Agranulocytose. Wir haben einen 29jährigen Soldaten an dieser Komplikation bzw. als unmittelbarer Folge derselben verloren.

Der Mann wurde uns am 7. Februar 1940 mit schwerer rechtsseitiger Pneumonie in hochfebrilem Zustand in die Klinik eingewiesen. Auf die übliche Dagénan- und Serummedikation reagierte er mit raschem Temperaturabfall (Dagénan-Dosierung 54,5 g). Röntgenologisch Verschleierung rechts parakardial, bakteriologisch Pneumotyp I im Sputum, Leukozyten 19,100 mit 87 % Neutrophilen (davon 25 % Stabkernige, ½ % Eosinophile. 4½ % Monozyten, 8 % Lymphozyten); Neutrophile toxisch verändert. Die Durchleuchtung am 11. Februar ergibt keine Infiltrationsherde mehr. Am 16. Februar tritt Serumkrankheit mit Temperatur-Anstieg, typischem Exanthem und Gelenkschmerzen auf. Nach fieberfreiem Intervall setzt am 25. Februar 1940 neuerdings plötzlicher Temperatur-Anstieg auf 40,2° ein. Röntgenologisch fin-

det sich ein kleinfaustgroßes Infiltrat links unten. Leukozyten am 26. Februar 19,000 mit 92 % Neutrophilen (wovon 31½ % stabkernige), 1 % Monozyten und 7 % Lymphozyten. Nach Sicherstellung der Diagnose wurde sofort neuerdings mit der Dagénantherapie begonnen. Wegen der Schwere des Zustandes haben wie trotz Auftreten eines Hautexanthemes die Behandlung mit Dagénan fortgeführt, welche auch einen prompten Erfolg zeitigte. Während der zweiten Degénanperiode erhielt Patient 54 g innerhalb 7 Tagen. Die total verabreichte Dosis betrug 108,5 g, gegeben in zwei Perioden von 8 bezw. 7 Tagen mit einem Intervall von 10 Tagen. Am 29. Februar war Pat. fieberfrei, die Durchleuchtung am 4. März ließ keine Verschattung mehr erkennen. Blutstatus vom 5. März 1940: Leukozyten 5900, wovon 42 % Neutrophile (14 % stabkernige), 9 % Monozyten, 48 % Lymphozyten, 1 % Plasmazellen; Neutrophile ziemlich stark toxisch verändert mit Vakuolen und vielen mittelgroben und wenig groben Granula. Senkungsreaktion am 8. März 6 mm in der 1. Stunde. Am 9. März traten aus völligem Wohlbefinden plötzlich hohe Temperaturen auf; ein pathologischer Lungenbefund konnte anfänglich nicht erhoben werden. Die sofort **durchgeführte Blutuntersuchung ließ eine Agranulozytose, mit völligem Verschwinden der Neutrophilen** erkennen. Leukozyten 800, Monozyten 13½ %, Lymphozyten 86½ %, keine neutrophilen Zellen. Im Sternalpunktat ließen sich ebenfalls keine reiferen neutrophilen Zellen nachweisen, dagegen waren einige der bei der Agranulozytose günstig gewerteten Promyelozyten auffindbar. Sternalpunktatsbefund: Retikulumzellen 8,0. Erythroblasten 45,0. Myeloblasten 2,0. Promyelozyten 15,0. Monozyten 7,0. Lymphozyten 76,0.

Am 12. März waren bei einer Gesamtzahl von 1400 Leukozyten im peripheren Blut bereits wieder einige Neutrophile vorhanden. Die Differenzierung ergab: Unreife Myelozyten 1 %, Metamyelozyten 1 %, stabkernige Neutrophile 2 %, Monozyten 47 %, Lymphozyten 49 %.

Am 13. März stieg die Gesamtzahl der Leukozyten auf 8600 mit 34 % Neutrophilen, 5½ % unreife Myelozyten, 5½ % Metamyelozyten, 35 % Monozyten und 20 % Lymphozyten. Dementsprechend hatte sich am 13. März auch das Sternalmark auf ein promyelozytär-melozytäres Mark umgestellt. Befund: Retikulumzellen 5,0, Erythroblasten 12,3, Myeloblasten 1,0, Promyelozyten 44,3, halbreife Myelozyten 19,7, reife Myelzyten 2,3, Metamyelozyten 2,7. Neutrophile 5,6, Eosinophile 0,7, Basophile 0,7, Monozyten 1,0, Lymphozyten 22,0. Trotzdem die Agranulozytose als überwunden gelten konnte, besserte sich der Zustand des Pat. nicht mehr. Infolge der mangelnden Abwehr waren beidseitig ausgedehnte neue Lungeninfiltrate aufgetreten, denen Pat. schließlich erlag.

Die **Autopsie** ergab: Rezidivierende, hämorrhagisch-nekrotisierende Pneumonie in allen Lungenlappen mit Ausnahme des linken Oberlappens, Lungenödem. Schiefrige Spitzeninduration beidseits. Pleuritis chron. fibrosa adh. tot. rechts. Tracheitis haemorrhagica. Pharyngitis ulcerosa. Entzündliche Schwellung der tracheobronchialen und zervikalen Lymphoknoten und der Milz. **Agranulozytose mit unreifem Knochenmark.** Tonsillitis chron. Trübe Schwellung und Verfettung der parenchymatösen Organe. Dilatatio cordis, besonders rechts. Sycosis barbae. Wunde über der Basis der Grundphalanx des linken Zeigefingers. Fettzirrhose der Leber. Dilatierte Blase. Struma nodosa microfoll. pt. fibrosa, pt. calculosa, pt. substernalis.

Fall 2 nach Rosenthal. Osteomyelitis mit Staphylococcus aureus beständig mit Sulfapyridin behandelt.

H. W., ein Negerjunge von 10 Jahren wurde auf der orthopädischen Abteilung des Mount Sinai Hospitals am 28. März 1939 wegen Schmerzen in der rechten Schulter aufgenommen, die schon 3 Tage dauerten. Jahre vorher hatte bei einem Autounfall der Patient eine Fraktur der rechten Klavikula erlitten. Zwei Monate vor der Aufnahme ins Spital traten an seinem Nacken verschiedene Furunkel auf. Diese heilten ohne Incision ab. Drei Tage vorher bekam er Schmerzen in der rechten Schulter, die ständig zunahmen. Die Temperatur stieg auf 102,5 Grad Fahrenheit.

Das Kind begann toxische Erscheinungen zu zeigen, der Puls und die Respiration wurden beschleunigt, die Temperatur stieg auf 103,8 F. Sehr bald zeigten sich die typischen Symptome einer Osteomyelitis des rechten Humerus. Eine Operation wurde vorgenommen und die Diagnose dadurch gesichert. Ein Abstrich und eine Kultur zu gleicher Zeit wie die Operation gemacht, ergaben Staphylococcus aureus. Auch die Tage nach der Operation hatte das Kind beständig Fieber. Am 4. Tage nach der Operation war die Temperatur wieder normal. Die Behandlung mit Sulfapyridin wurde am 29. März aufgenommen mit einem Gramm alle 4 Stunden, total 6 g im Tag und wurde fortgesetzt bis zum 13. April. Im ganzen bekam der Pat. 95 g.

Bei der Aufnahme ergib die Blutuntersuchung 95 % Hämoglobin, 16.700 weiße Blutkörperchen. Davon nichtsegmentkernige Neutrophile 8 %, Segmentkernige 78 %, Lymphocyten 6 % und Monocyten 8 %. Verschiedene Blutauszählungen vor dem 13. April zeigten eine bescheidene Leukozytose und Polynucleose. Hingegen am 14. April ergab der Blutuntersuch Hb. 69 % Rote 4,250,000, Weiße 3400, Plättchen 180,000, Nichtsegmentkernige Neutrophile 10 %, Segmentkernige Neutrophile 14 %, Lymphocyten 71 %, Monocyten 3 ½ und Plasmazellen 2 %. Die Temperatur stieg auf 102 F. und blieb auf dieser Höhe. Sofort wurde eine Transfusion angeordnet und Pentnucleid gespritzt. Am 17. April zeigte die Blutuntersuchung Hb. 84 %, Rote 5,100,000, Weiße 700, Plättchen 240,000 und Lymphocyten 100 %. Am 18. April war im Blut nur noch eine kleine Spur von Sulfapyridin vorhanden. Am 19. April war das Blutbild folgendes: Hb. 72 %, Rote 4,960,000, Weiße 300, Plättchen 160,000 und Reticulocyten 1 %.

Aspiration des Sternalmarkes zeigte total 25,000 kernhaltige Zellen (normal 200,000) und in der nachfolgenden Differenzierung ergaben sich folgende Werte: Myelocyten 3,5 % (normal 30 %), Segmentierte Neutrophile 0.5 % (normal 20 %), Lymphocyten 32 % (normal 15 %), Hämatogene 3,5 %, Plasmazellen 1 %, Reticulumzellen 2 %, Erythroblasten 1,5 % und Normoblasten 56 % (normal 56 %).

Dem Patienten wurden weiter Transfusionen gemacht, aber die weißen Blutkörperchen sanken in ihrer Zahl weiter und die Temperatur stieg weiter auf 105 und 106 F. und blieb so hoch. Der Zustand wurde beständig schlimmer und der Patient starb am 20. April. Die Erlaubnis zur Sektion konnte leider nicht erhalten werden.

Fall 3 nach Garvin: Eine 30jährige Negerin trat am 28. Februar 1938 wegen einer gonorrhoischen Arthritis im linken Knie in unser Spital ein. Damals enthielt der Kubikmillimeter Blut 21,100 Leucocyten und 5,000,000 Erythrocyten. Mit der Sulfanilamidtherapie war am 26. Februar begonnen worden.

Das Knie schien beträchtlich gebessert, aber am 9. März, am 12. Tage der Sulfanilamidaplikation stieg die Temperatur, welche bis dahin zwischen der Normale und 38.0 C. geschwankt hatte, auf 39,5. Die Anwendung des Mit-

tels wurde am 11. März gestoppt. Bis dahin waren total 66 g verabreicht worden. Nach Absetzen fiel die Temperatur wieder auf die Normale. Es wurde kein anderes Therapeutikum verabreicht. Am 17. März, also 6 Tage nach der Sistierung des Mittels trat wieder Fieber auf und erreichte die nächsten 5 Tage 41,5 C. Gleichzeitig verschlimmerte sich der Zustand der Patientin beträchtlich. Am 21. März trat eine ulzerative Pharyngitis in Erscheinung. Die weißen Blutkörperchen zählten nur noch 1300 auf den Kubikmillimeter und die Roten beliefen sich noch auf 3,250,000. Eine Differenzierung ergab 20 % der Leucocyten als Polymorphkernige. Eine Pentnucleidtherapie wurde begonnen.

Am folgenden Tag, am 22. März, war die Zahl der weißen Blutkörperchen 7400 pro cmm. Ein Ausstrich zeigte, daß 46 % der Leucozyten Polymorphkernige waren. Es bestand also beträchtliche Unreife des Markes und eine starke Toxicität. (Verfiftung.) Trotz der Tatsache, daß die Zahl der granulierten Zellen zunahm, verschlimmerte sich der Zustand zunehmend. Verschiedene Stimulantia und eine Transfusion von 450 ccm Zitratblut waren ohne jeglichen Erfolg. Die Patientin starb am gleichen Tag.

Die Leiche wurde acht Stunden nach dem Tode eingesargt und die Autopsie 36 Stunden später vorgenommen. Die Haut und die Skleren waren mit Ausnahme einer starken Blässe normal. Einige kleine harte Lymphdrüsen in der inguinal und cervical Region waren vorhanden. Eine mikroskopische Untersuchung dieser Drüsen zeigte eine Hyperplasie der Retikulumzellen mit Tendenz dieser Zellen, freie monocytoide Formen zu bilden.

Die Tonsillen, der Pharynx und die Trachea zeigten eine Hyperämie, waren unregelmäßig gefleckt, eine gräulich-rötliche Mucosa bedeckt mit einem gesprenkelten grauen Exudat. Unter dem Mikroskop zeigten sich focale Bereiche oberflächlicher Ulzeration und Nekrosen mit unbedeutender lymphocytärer Infiltration. Die Oberlappen der Lungen enthielten zahlreiche gräulich-rötliche granulierte Verhärtungsbezirke, mikroskopisch extravasale Oedemflüssigkeit und rote Blutkörperchen. Der Gelenkraum des linken Knies enthielt eine kleine Menge trüber gelber Flüssigkeit. Die innere Oberfläche der Gelenkkapsel war hyperämisch und ödematös, aber zeigte kein Exsudat. Die Gelenkflächen zeigten keine bemerkenswerte Veränderung. Das rechte Kniegelenk war normal.

Das Mark des Sternums und der Wirbel wiesen das übliche mattrote Trabekelgewebe auf. Der rechte Humerus und Femur zeigten in ihrer ganzen Länge ein gelbes, fettiges Mark, mit voneinander getrennten kleinen Herden von gräulich-rötlichem, bröckeligem Gewebe. Schnitte vom Sternum, Wirbeln, Rippen, Humerus und Femur wurden mit Hämatoxilin und Eosin, Oxydase und Wrights Methode gefärbt. Die myeloischen Zellen zeigte eine deutliche Linksverschiebung mit einer Umkehrung zu den Stammzellen. Ferner waren occasinelle myeloische Zellen mit Granula vorhanden und eine kleine Anzahl von Polymorphnukleärzellen. Es war also eine deutliche Umwandlung (Zunahme) der Retikulocyten da. Die Entwicklung der roten Blutkörperchen war nicht bedeutend verändert.

Zusammenfassung: Zusammenfassend kann gesagt werden, daß fast sämtliche bis heute bekannten Sulfanilamidderivate, wenn sie in hohen Dosen und

über längere Zeit verabreicht werden, einen toxischen, entwicklungshemmenden Einfluß auf die Leukopoese im Sinne einer Agranulocytose haben können. Die Prognose ist, wenn auch nicht infaust, so doch ernst. Therapeutisch kommen in Frage: Absetzen der Therapie, Bluttransfusionen in großen Mengen und Injektionen von Pentnucleid und Nucleotartrat.

Autorenverzeichnis:

1. Hegglin: Schw. med. W. schr. 1940/881
2. Briggs: Lancet II 1939/740
3. Agranat: Lancet I 1939/309
4. Britton und Howkins: Lancet II 1938/718
5. Spink und Hansen: J. A. M. A. 1940/840
6. Putnam: J. A. M. A. 1941/116/295
7. Markoff: Schw. med. W. schr. 1942/334
8. Hoyne: J. A. M. A. 1941/117/1353
9. Rosenthal: J. A. M. A. 1939/584
10. Garvin: J. A. M. A. 1939/289

2. Innenköperanaemie: Ueber eine bei der Sulfanilamidmedikamentation häufig vorkommende Zyanose haben wir schon bei den harmlosen Nebenerscheinungen dieser Mittel gesprochen. Daß sie aber auch ernsten Charakter annehmen kann, sollen die folgenden Ausführungen zeigen. Ueber die genaue Ursache dieser Zyanose ist man sich bis heute noch nicht ganz in klaren. Möschlin, der hierüber bis heute wohl die genauesten Untersuchungen durchgeführt hat, ist der Ansicht, daß sie auf einer Bildung von Methämoglobin und eines dadurch erschwerten oder verunmöglichten O_2-Transportes beruhe. Marshall und andere vertreten die Ansicht, daß die Zyanose durch einen Farbstoff bedingt sei, der an die Erythrocyten adsorbiert wird. Heubner sucht dafür tiefer gehende und komplizierte Oxydationsvorgänge verantwortlich zu machen, welche am Eiweißanteil des Hämoglobins angreifen und gleichzeitig mit dem reversiblen Methämoglobin und der irreversiblen Bildung von Verdochromogen beteiligt seien.

Wie dem auch sei, alle Ansichten laufen im Grunde genommen auf dasselbe hinaus: einen gesteigerten Abbau des Hämoglobins und die Bildung von Porphyrin. Amerikanische Autoren (Hartmann und andere) haben Methämoglobin mit neuen verfeinerten Methoden in einem großen Prozentsatz der Fälle nachgewiesen, wo die übliche Warburg'sche Methode versagte (dieselbe zeigt erst Konzentrationen von 10 bis 15 % an).

In diesem Zusammenhange hat Möschlin auf das massenhafte Auftreten von sogenannten Heinz'schen Innenkörperchen in den Erythrocyten bei mit Sulfapyridin behandelten Patienten hingewiesen. Diese wurden bis dato nur bei Methämoglobinvergiftungen beobachtet, wie sie z. B. durch Amido- und Nitrobenzole verursacht werden. Nachstehend 2 von Möschlin publizierte Fälle:

Fall 4: S. E., 45-jähr. Frau, K. G. Nr. 91/77, 1940. Keine Blutkrankheiten in der Familie, nie ikterisch. J. L. am 11. März 1940 als Pneumonie eingewiesen. Seit 2 Mochen bronchitischer Befund.

Befund und Verlauf: Asthenische Patientin, keine Zyanose, Puls 120, Temp. 37,8 R. 25, Lkz. 14,200. Eosinophile vermehrt, 5,5 %, mäßig toxische Granula der Neutrophilen. Rotes Blutbild vollkommen o. B., keine Polychromasie, keine Anisocytose, keine basophil Punktierten. BS 46 mm. Lunge auskultatorisch und röntgenologisch o. B. Am 12. März Temperaturanstieg 39.3, P. 140. Röntgenbild zeigt jetzt bronchopneumonische Herde im rechten Ober- und Unterfeld. Sputum 50 ccm. bei wiederholter Untersuchung immer nur Streptokokken, keine Pneumo (Hygieneinstitut Zürich). Beginn der Dagénantherapie, am 13. März: 6 g, 14. März: 10 g, dann 2 Tage je 6 g und weitere 2 Tage je 4 g per os. Mit Beginn der Therapie ausgesprochene Zyanose. Temp. und Puls bleiben hoch. Am 18. März deutliche Verschlechterung. Temp. 39 R. 45. Gleicher Lungenbefund. Man entschließt sich, das Dagenan wieder stärker zu dosieren, trotz der bereits hohen Gesamtdosis, da eine Serumtherapie nicht in Frage kommt. Deshalb 8. März: 5 g per os + 4 g Soludagénan i. m. 19. März: 10 g (8 g per os. 2 g Soludag. i. m.). Nun fällt

Temp. endlich ab. Infiltrate im rechten Oberlappen nahmen jedoch zu. Lkz. am 20. März 12,400 mit 13 % Eosinophilen. Man erwägt das Vorliegen „eosinophiler Lungeninfiltrate" (Löffler), doch erschwert ein gleichzeitig auftretendes typisches Dagénanexanthem die Diff. diag.

Am 21. März weitere Verschlechterung. Zyanose nimmt einen sehr intensiven Grad an. Puls 142, schlecht gefüllt, R. 42, Temp. 38. Sauerstoff, Stimulation, keine Besserung. Absetzen des Dagénans am 22. März, da wirkungslos und Gesamtdosis sehr hoch, 82 g. Am 23. März starke motorische Unruhe. Puls und R bleiben hoch; Pat. macht einen bedrohlichen Eindruck. Man entdeckt als Ursache dieser Erscheinungen, daß sich im Blutausstrich massenhaft Innenkörperchen (Färbung mit Brilliantkresylblau) nachweisen lassen. Ueber die Hälfte der Erythrozyten 515 ‰ zeigen intrazellulär, ganz an der Peripherie des Protoplasma liegend, einen intensiv blaugefärbten, rundlichen, kleinen Innenkörper. Durch Nachfärben früherer Ausstriche zeigt sich, daß die Pat. beim Spitaleintritt am 11. Februar noch keine Innenkörper im Blut aufwies, doch am 20. März bereits 445 ‰ und am 22. März sogar 615 ‰. Die damaligen Retikulozytenwerte lassen sich durch die Nachfärbung der alten Ausstriche nicht mehr sicher ermitteln, während die Innenkörper sehr deutlich hervortreten. Speziell sei hervorgehoben, daß die Retikulozyten, trotz des am 22. März noch in einer Dosis von 9 g verabreichten Dagénans, am Morgen des 23. März bereits auf den hohen Wert von 84 ‰ angestiegen waren.

Sofortige Bluttranfusion am 23. März von 220 ccm. Einige Stunden darnach deutliche Besserung. Spektroskopsich Methb. nicht nachweisbar (Empfindlichkeit der Methode 10—15 % Methb.). Am 26. März A. Z. soweit gebessert, daß Sternalpunktion möglich. Stark erythropoetisches Mark. Innenkörper im Mark bedeutend niedriger als im Blut. Retikulozyten jedoch deutlich höher. Nur ganz selten ein Innenkörper in einem Retikulozyten. Peripheres Blutbild zeigt nun weitgehende Veränderung, ausgesprochene Anisozytose, Makro- und Mikroplanie, Mikrozyten auffallend gut gefüllt, von kugeliger Gestalt. Starke Polychromasie vor allem der Makrozyten, oft mit grober basophiler Punktierung; auf 200 Lkz. 7 Erythroblasten. Blutserumwerte: 26. März: Eiweiß 6,3, Bili. 0,49, direkt neg. Cholesterin 163, frei 58, Ester 64, Kalzium 8,8, Serumeisen deutlich erhöht = 110 Gamma %, steigt am 2. April sogar auf 145 Gamma % (Normalwert 80). Im Serum am 1. April Gesamtdagénan noch 1,5 mg %, vorher leider nicht bestimmt. EKG vom 23. März: keine patholog. Veränderungen. Resistenzprüfung 9. April: min. 0,50, max. 0,30; Urin: Porphyrin Spuren.

Am 31. März keine Zyanose mehr nachweisbar. Hb. geht von 84 beim Eintritt auf 77 % am 23. März zurück und dann trotz Transfusion am 29. März auf 69, steigt bis zum 6. April wieder auf 80 %. Stuhl: keine Parasiteneier. bis 8. April hat sich Pat. wieder soweit erholt, daß sie aufstehen kann. Im Blutbild immer noch die gleichen Veränderungen wie oben beschrieben. doch weniger ausgesprochen.

Zusammenfassend handelt es sich somit um eine 45-jährige Frau mit pneumonischen Infiltraten, die während einer hoch dosierten Behandlung mit Dagénan eine auffallend starke Zyanose, verbunden mit motorischer Unruhe und stark erhöhter Respiration aufweist, die durch die übrigen klinischen Befunde nicht zu erklären ist. Durch genauere Untersuchung des Blutes (Vitalärbung mit Brillianthkresylblau) gelingt es, das Vorhandensein von massenhaften Innenkörperchen in den Erythrozyten (maximal 615 ‰) nachzuweisen. Später tritt eine ausgesprochene Anisozytose und Polychromasie

mit reichlich basophil Punktierten und Neigung zu Mikro- und Sphärozytose auf. Die Retikulozyten steigen stark an. Der Höhepunkt der Innenkörperreaktion fällt auf den 7. Tag der Dagénanbehandlung. Nach Absetzen des Mittels sowie durch Vornahme einer Bluttransfusion gehen die sehr bedrohlichen Erscheinungen zurück und die Pat. erholt sich in einigen Tagen wieder vollkommen. Im Blute verschwinden die Innenkörper im Verlaufe von 11 Tagen und das Hb. steigt nach vorübergehendem Abfall unter Hochbleiben der Retikulozytenwerte wieder an.

Man war anfangs im Zweifel darüber, ob das Auftreten der Innenkörper in diesem Falle wirklich auf das Dagénan zurückzuführen war. Das veranlaßte, einmal bei allen übrigen mit Sulfapyridin behandelten Patienten systematisch nach Innenkörperchen zu suchen. In der gleichen Woche fand man noch 4 weitere Fälle, sodaß am Kausalzusammenhang kein Zweifel besteht. Es muß hervorgehoben werden, daß die obige Patientin die sehr hohe Gesamtdosis von 82 g, hiervon per os 76 g, intramuskulär 6 g erhielt. Wie sich erst nachträglich herausstelte, hatte die Pat. außerdem vor Spitaleintritt im Verlauf von 7 Tagen ein ähnliches Präparat, d. h. 14 g Sulfanilamid zu sich genommen. An weitern Medikamenten erhielt die Pat. nur Mixt. solvens und etwas Luminal.

Fall 5: M., 34-jähr. Mann, K. G. Nr. 96/90, 1940. Am 1. März 1940 Grippe und Angina, am 7. und 11. März Inzision von paratonsillären Abszessen, 14. März Pat. desorientiert. Klinikeinweisung 16. März.

Befund und Verlauf: Schweres Zustandsbild. Temp. 40, Puls 110. Tonsillitis und Pneumonie links basal, Lkz. 35,000. Sputum Pneumotyp 6. Urinsed. ergibt schwere hämorrhagische Glomerulonephritis. Dagénantherapie. Am 1. Tag 9 g per os (Calc. dag.). Temp. fällt am 2. Tag auf 37 prompt ab, deshalb nur noch 6 g, am 3. Tag letzte Dosis 7 g, diesmal als Soludagénan i. m. Totale Dosis somit nur 22 g. In der Folge Verschlechterung der Nierenfunktion, Ansteigen des Rest-N. Totale Pneumonie links. Blutbild: Bereits am 19. März, d. h. am 3. Tage nach total 22 g Dagénan, im Blute 650 ‰ Erythrozyten mit Innenkörperchen, am 1. Tag beim Eintritt keine Innenkörperchen. Erythro. am 19. März 3,4 Mill. Hb. 75 %. Trotz 2 Bluttransfusionen am 27. März 65 %. Am 27. März, noch 162 ‰ Innenkörperchen bei 2,3 Mill. Erythro., 15.700 Lkz. und 33 ‰ Retikulozyten. Langsames Abfallen der Innenkörperwerte. Am 28. März noch immer 120 ‰ bei 42,5 ‰ Reti. Am 30. März keine Innenkörper mehr, Reti. noch 40 ‰. Hb. blieb durch tägliche Bluttransfusionen ungefähr konstant. Bei der Sternalpunktion konnte kein Mark aspiriert werden. Dagénantiter im Blutserum: 18. März Gesamt-D. 39.2 mg%!! Freies D. 25,6 mg%. 20. März: 30.0 und 16,8, 21. März: 20.8 und 15.2 am 31. März noch immer 6,4 mg% Gesamt-D. Im Blutbild zeigten sich morphologisch die gleichen Veränderung wie bei Fall 4, d. h. ausgesprochene Anisozytose. Polychromasie und reichlich Sphärozyten nach der Behandlung. Pat. kam am 4. April an Urämie mit Pneumonie ad exitum.

Zusammenfassend handelt es sich hier um einen 34-jähr. Patienten mit Pneumonie im Anschluß an einen Tonsillarabszeß bei gleichzeitig schwerer Glomerulonephritis. Der Patient erhielt in 3 Tagen total 22 g Dagénan (15 g Calciumdagénan per os, 7 g Soludagénan i. m.), also eine relativ geringe Dosis. Interessant ist nun aber in diesem Falle, daß durch die vorliegende Nierenstörung das Sulfapyridin nur sehr unvollkommen ausgeschieden wurde, wodurch ein sehr hoher Dagénantiter im Körper zustande kam, der mehrere Tage bestehen blieb. Im Blutserum betrug der Titer 24 Std. nach Absetzen

noch immer 30 mg.%. Die Normalwerte der üblichen Pneumonietherapie überschreiten gewöhnlich bei diesen Fällen nicht 15—20 mg%. Bereits am 4. Tag, 24 Std. nach Absetzen des Sulfapyridins, konnten 650 ‰ Innenkörper nachgewiesen werden, die nach 8 Tagen wieder auf 120 ‰ Innenkörper bei 42,5 % Reti. abgefallen waren. Da hier und bei andern Patienten der Klinik gar keine andern Medikamente der Amido- oder Nitrobenzolgruppe verabreicht wurden, steht damit eindeutig fest, daß das Dagénan in einem Teil der damit in therapeutischen Dosen behandelten Fällen zum Auftreten von Innenkörpern in den Erythrozyten führen kann.

Möschlin veröffentlicht neben diesen beiden Fällen noch 5 weitere, von denen 2 ad exitum kamen. In allen Fällen erreichte der Dagénantiter eine erhebliche Höhe, teils infolge großer Dosen, teils infolge Ausscheidungsstörungen. In gewissen Fällen darf man auch eine Ueberempfindlichkeit einzelner Patienten annehmen.

Eine erste Beschreibung von Heinz'schen Innenkörpern gibt Ehrlich bei schweren Blutvergiftungen mit Phenylhydrazin, Nitrobenzol und Anilin. Schilling bei Nitrobenzol- und Antifebrinvergiftungen. Um was es sich bei diesen sich intravital mit Brillantkresylblau färbbaren, meist an der Peripherie der Erythrozyten und in der Einzahl vorkommenden Körperchen handelt, ist noch nicht genau bestimmt. Schilling glaubt, daß es sich um genetisch zum Plasma gehörende Substanzen handle. Nägeli um frisch gebildetes Hämoglobin, Zadek und andere um Kernreste analog den Jollykörperchen. Das färberische Verhalten aber spricht eher für einen Fremdkörpereinschluß. Näheres darüber bei Möschlin.

Interessant und auf die Genese der Innenkörper im peripheren Blute hinweisend und nicht im Mark, ist eine Beobachtung von Freifeld. Ein Arbeiter, der morgens 7 Uhr ein Glas Anilin getrunken hatte, zeigte um 10 Uhr bereits einzelne Innenkörperchen mit ausgesprochener Methämoglobinämie. Um 12 Uhr waren die Innenkörperchen bereits auf 120 ‰, um 19 Uhr sogar auf 650 ‰ gestiegen. Diese nahmen zugleich an Größe ständig zu. Auch Rohr, der 3 Fälle von Innenkörperanämien genau verfolgte, ist der Ueberzeugung, daß sie peripherer Genese sind. Bei allen oben angegebenen Vergiftungen ist charakteristisch die Bildung von Methämoglobin. Möschlin hält also den Schluß für erlaubt, daß einem massenhaften Auftreten von Innenkörperchen auch bei der Sulfanilamidtherapie eine entsprechende Bildung von Methämoglobin parallel gehen müsse.

Für die periphere Entstehung spricht auch, daß die Retikulozyten ganz selten einmal ein Innenkörperchen aufweisen. Ferner wäre es unverständlich, warum in so kurzer Zeit (Fall 4) mehr als die Hälfte der Erythrozyten betroffen würde, wenn bei der Ausreifung im Mark schon Innenkörperchen entstehen würden. Diese Annahme wurde zudem durch Sternalpunktate gesichert.

Auf den vermehrten und beschleunigten Untergang der roten Blutkörperchen infolge Methämoglobinbildung deuten der positive Porphyrinnachweis im Harn, erhöhte Gesamt-Urobilinogen-Ausscheidung und Rückgang des Hämoglobins nach der Medikamentation.

Eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Blutbild einer familiären hämolytischen Anämie kommt durch das Auftreten einer Anisozytose und Sphärozytenbildung zu stande. So zeigen verschiedene Fälle Möschlins und weiter unter wiedergegebene Fälle anderer Autoren, auffallend viele kugelige Mikrozyten, Anisozytose, viele basophil punktierte Erythrozyten und große polychromatische Formen. Sphärozytose im Anschluß an Innenkörperbildung wird allgemein als Symptom beginnender Hämolyse gewertet (Gripwall). Ein Unterschied in der Innenkörperbildung bei peroraler und parenteraler Aplikation des Dagénans konnte nicht festgestellt werden.

Diese Ausführungen, in denen wir im Wesentlichen Möschlin folgten, wurden durch denselben und Hurschler durch zahlreiche Tierversuche erhärtet und von Richardson bestätigt. Löffler und Hegglin haben auf Grund von 10 Fällen auch bei Irgamid in über der Hälfte der Fälle eine Innenkörperbildung der Erythrozyten gesehen, allerdings nicht in dem Maße wie bei Sulfapyridin. Bei Cibazol sollen Innenkörperbildungen äußerst selten oder gar nicht vorkommen (Staehelin). Zur bessern Illustration des ganzen Krankheitsbildes lasse ich noch einen letal ausgehenden Fall von Koletzky folgen.

Fall 6 nach Koletzky. Anämie mit tötlichem Ausgang, verursacht durch die Anwendung von Sulfanilamid.

H. B., eine 64-jährige Negerin, wurde am 10. Januar 1939 im Universitätsspital Cleveland auf der Abteilung von Dr. W. B. Chamberlain aufgenommen.

Zwei Wochen vor der Aufnahme erlitt sie eine Infektion des obern Respirationstraktus mit Halsweh und Anorexie. Vier Tage vor der Aufnahme entwickelte sich auch starker Schmerz im rechten Ohr, dieser war gefolgt von einem dünnen Ohrfluß. Der Schmerz wurde größer und bei der Aufnahme spürte sie ein konstantes Pochen.

Die Patientin gab auch an, eine Syphilis durchgemacht zu haben und in der Poliklinik des Lackeside Hospitals von 1928 bis 1930 antisyphilitisch behandelt worden zu sein. Im ganzen wurden 30 arsenhaltige Spritzen und 60 Bismutspritzen verabreicht. Sie hatte drei Fehlgeburten durchgemacht, keine normale Geburt.

Eintrittsbefund: Temperatur 38,5, Puls 100, Atemfrequenz 20, Blutdruck systolisch 170, diastolisch 100. Die Patientin war gut genährt und nicht sehr krank. Sie war nicht bleich, auch kein Ikterus. Ausgenommen am Ohr und in der Gegend des Mastoids bot sich nirgends ein abnormer Untersuchungsbefund. Pharynx und Tonsillen schienen nicht entzündet zu sein. Das rechte Trommelfall war eingezogen und zeigte eine Perforation im hintern untern Quadraten. Im meatus acusticus externus lag ein dünnes seröses Exsudat. Eine leichte Spannung über dem Mastoid und Schmerz bei Berührung der Ohrmuschel wurde festgestellt.

Verlauf der Krankheit im Spital:

Röntgenfilme des Mastoids zeigten eine bilaterale Sklerose desselben und Anhaltspunkte für eine acute Entzündung auf der rechten Seite. Am Tage nach der Aufnahme am 11. Januar wurde eine einfache Mastoidektomie ausgeführt. Die Cortex war hart und eburneisiert. Die Wände der Zellen waren leicht destruiert. Zahlreiche dieser Zellen besonders am Apex enthielten ein eiteriges Exsudat. Die Großzahl der Zellen wurden entfernt. Weder Sinus lateralis noch die Dura wurden freigelegt. Die Patientin überstand die Operation gut.

Die zwei nächsten Tage trat eine leichte eiterige Sekretion der Wunde auf und die Temperatur stieg ein wenig. Die allgemeine Verfassung der Patientin war gut. Eine Kultur des aus dem Mastoid stammenden Eiters zeigte Pneumokokken Typ III und es wurde beschlossen mit der Sulfanilamidtherapie zu beginnen. Die orale Verabreichung erfolgte erstmals am 13. Januar mit einer Dosierung 1,33 Gm. jede 4. Stunde. Sie erhielt am 13. Januar 1.33 Gm., 13.8 Gm. die nächsten beiden Tage und 6,7 Gm. am 16. Januar. An diesem Tage wurde die Medikamentation eingestellt. Die Totaldosierung betrug 24 Gm.

Bei der Aufnahme am 10. Januar war die Zahl der roten Blutk. 3,6 Mill. Und der Hb. Gehalt 85 % (Sahli). Am 14. Januar, am 2. Tage der Sf. Therapie, betrugen die roten Blutkp. 2,6 Mill. und der Hb. Gehalt war 65 %. Die nächsten 2 Tage wurde das Befinden der Kranken immer schlimmer, obwohl die Wunde am Mastoid gut heilte und dort keine Anzeichen irgend einer Komplikation zu erkennen waren. Sie beklagte sich über Kopfweh und Schwindel und war desorientiert. Man konstatierte einen deutlichen Ikterus der Skleren. Am 16. Januar stieg die Temperatur auf 38,8 C. und eine neuerliche Zählung ergab 1,45 Millionen Rote, Leucocyten 24.300 und Hb-Gehalt 45 %. Auf diese hin wurde das Sulfanilamid eingestellt.

Die nächsten 2 Tage wurde die Pat. schläfrig und lethargisch. Am 17. Januar zählten die Roten noch 1,6 Mill. und das Hb. noch 38 %. Blutspender konnten leider keine gefunden werden. Aus diesem Grunde wurde intravenös Leberextr. und Infusionen von phys. Kochsalzlösungen und Dextrose gemacht. Sie starb im Koma am 18. Januar, am 8. Tage ihres Spitalaufenthaltes und am 6. Tage der Sf.-Medikamentation.

Laboratoriumsuntersuche: Urinanalyse war neg. Der Wassermann war neg. Ikterusindex am 17. Januar war 18. Ein Blutausstrich (17. Ian.) zeigte eine ausgesprochene Anisocytose und Poikilocytose. Eine Differenzierung der Leucocyten ergab 68 % polymorphkernige Neutrophile, 4 % Myelocyten, 1 % Eosinophile, 19 % Lymphocyten und 8 % Monocyten.

Sektion: Sie wurde ausgeführt 6 Stunden nach dem Tode. Die Skleren waren leicht gelb, ebenso fiel die Blässe und Gelbfärbung der innern Organe auf. An der Operationsstelle des rechten Mastoids lag lediglich ein geringes eiteriges Exsudat vor, das aber nach außen drainiert war. Die Entzündung umfaßt nur das Antrum, aber nicht das Tegmen tympani oder die darüberliegende Dura. Es konnte auch keine Leptomeningitis und keine Tromben in Sinus nachgewiesen werden. Das linke Mittelohr, die Mastoidzellen und die paranasalen Pneumatisationszellen enthielten kein Exsudat. Das Gehirn zeigte weder grobe noch mikroskopische Veränderungen.

Das Herz wog 350 Gm. und zeigte keine makroksopisch noch mikroskopisch sichtbare Veränderung. Die Lungen waren deutlich hyperämisch und ödematös und die beiden Oberlappen zeigten eine leichte beginnende hypostatische Pneumonie.

Die Leber war ein schlaffes, leicht bräunliches Organ und wog 1050 Gm. Mikroskopisch waren die Leberzellen gut erhalten. Die Kupferschen Sternzellen waren groß und prominent und enthielten zahlreiche Granula, ein gelblich-braunes Pigment, das nach einer Spezialfärbung Eisen enthält. Auch einige der Leberzellen gaben eine positive Reaktion auf eisenhaltiges Pigment.

Die Milz war schlaff und wog 125 Gm. Sie zeigte eine glänzende rote vorgewölbte Schnittfläche. Die Follikel waren schlecht zu identifizieren. Mikroskopisch zeigte sich eine Hyperämie und ein Oedem der Pulpa, welche zahlreiche große mononucleäre Zellen enthielt, welche eisenhaltiges Pigment enthielten.

Die Nieren wogen jede 110 Gm. und waren sich ziemlich gleich. Sie waren der Sitz einer arteriolären Nephrosklerose. Mikroskopisch enthielten einige der Sammelröhren Klumpen von grobem gelblich-braunem Material. Ein ähnliches körniges Pigment war im Cytoplasma einiger der Sammelröhren begrenzenden Zellen vorhanden. Eine Spezialfärbung auf Eisen war negativ.

Das Sternum, die Rippen und die Wirbel enthielten ein homogenes, leicht rötliches Mark. Der Markraum des rechten Femur, der mittleren Hälfte der rechten Tibia und des rechten Humerus enthielten ein fettiges, gelbes Mark. Mikroskopische Schnitte des Sternums, der Wirbel und der Rippen wurden mit Hämatoxilin-Eosin und nach Giemsa gefärbt und zeigten alle ein gleiches Bild. Der Zellengehalt des Markes war innerhalb der normalen Grenzen. Eine deutliche Hyperplasie des erythropoetischen Systems war vorhanden. Der Durchschnitt der Zählung von 500 Zellen aus allen drei Schnitten ergab: Erythroplasten 17 %, Normoplasten 25 %, myeloische Zellen (welche besonders myeloische und früh metamyeloische Formen waren) 46 %, Stammzellen 12 %. Die übliche Zahl an Megakariocyten war vorhanden. Die Nebennieren, das Pankreas, der Magendarmkanal zeigte keine sichtbare Veränderung. Die pathologische Schlußdiagnose lautet: hämolytische Anämie (Eisenpigmentation der Leber und Milz, Blässe der Eingeweide und generalisierter Ikterus), erythropoetische Hyperplasie des Knochenmarkes, beginnende hypostatische Bronchopneumonie, Lungenödem, acute suppurative Mastoiditis der rechten Seite mit chirurgischer Drainage, arteriolare Nephrosklerose, chronische Salpingitis, Fibromyosis Uteri und fibröse Adhaesionen der Pleura und des Peritoneums.

Eine postmortale Kultur aus dem Herzblut zeigte kein Wachstum.

Zusammenfassung: 1. Verschiedene Sulfanilamidderivate können eine hämolytische Anämie mit Methämoglobin, ev. Sulfhämoglobinbildung verursachen, in deren Gefolgschaft Heinz'sche Innenkörper in den Erythrocyten auftreten können, wie sie auch bei Anilin-, Nitrobenzol-, Phenylhydrazinvergiftungen vorkommen.

2. Die Schädigung betrifft in diesem Falle das periphere, strömende Blut, nicht das Mark.

3. Die Prognose ist gut, wenn die Innenkörperchen 200 ‰ nicht übersteigen.

4. Therapeutisch kommen Absetzen des Medikamentes und Bluttransfusionen in Frage.

Autorenverzeichnis:

Möschlin: Schw. med. W. schr. 1940/786
Marshall: Zitiert nach Long und Bliss: „The clinical and experimental use of Sulfanilamide, Sulfapyridine and Allied compounds"; New-York 1939 / The Mac Millan Companie
Heubner: Klin. W. schr. 1940/1
Hartmann: J. clin. invest. 1938
Schilling: „Das Blutbild", 10. Aufl. 1933 / Fischer, Jena
Nägeli: „Blutkrankheiten und Blutdiagnostik" 1931 / J. Springer, Berlin
Zadek: Fol. haem. D. 41/1930
Freifeld: Fol. haem. D. 56/1937
Rohr: Helvet. med. Acta 1939/611
Möschlin und Hurschler: Schw. med. W. schr. 1940/972
Gripwall: Acta med. scand. Schwed. Suppl. 1938/96
Richardson: J. pharmacol. Am. 1940/70
Löffler und Hegglin: Schw. med. W. schr. 1942/7
Staehelin: Schw. med. W. schr. 1942/225
Koletzky: J. A. M. A. II 1939/291

3. Schwere Schädigungen der Nieren und der harnableitenden Organe:

Verschiedene Fälle von Hämaturie, Anurie, Nierenkoliken usw. nach der Verabreichung von Sulfanilamiden sind in der Literatur bekannt geworden und es scheint auch interessant, diesem Problem nachzugehen. Sämtliche Sulfanilamide werden vom Körper sehr rasch wieder ausgeschieden und meist ist nach einigen Tagen auch bei großer Dosierung weder im Blut noch im Harn solches nachzuweisen. Man rechnet, daß bei intakten Nieren nach 60 Stunden die Sulfanilamide den Körper verlassen haben.

Je nach dem Präparat verlassen sie den Körper in freier oder in azetylierter Form. Der Anteil des azetylierten Sulfanilamides schwankt zwischen 20 und 50 %. Die freien Sulfonamide sind zum Teil schon sehr schwer löslich. In noch höherem Maße trifft das für die im Körper azetylierten Produkte zu. Genaue Untersuchungen über die Löslichkeit von Cibazol und Azetylcibazol im Harn wurden von Druey und Meier gemacht. Sie kamen zu folgendem Ergebnis:

Unter p H 7 Cibazol um	300 mg %	gelöst
Azetylcibazol	25 mg %	„
p H 7 — 8,5 Cibazol	500—1000 mg %	„
Azetylcibazol	500 mg %	„

Nach Möschlin ist Cibazol 4 bis 5 mal löslicher als Dagénan.

Da aber der Harn meist sauer reagiert, ist es sich leicht auszudenken, daß das schwerlösliche Azetylsulfanilamid bald ausfallen muß. Sehr schwierig gestalten sich die Verhältnisse, wenn nur spärlich und hochkonzentrierter Harn ausgeschieden wird. Die nichtgelösten azetylierten Sulfanilamide fallen dann in Form von charakteristischen Kristallnadelbündeln aus und verlegen vorerst die Tubuli contorti, die Schaltstücke und die Henleschen-Schleifen (Stryker). In andern Fällen verlegen die kristallinen Konkremente das Nierenbecken (Huber) und die Ureteren und verursachen ausgesprochene Nieren- und Ureterenkoliken. Leider sind diese Konkremente, die sich zu Steinen verdichten können (Toomey) im Röntgenbild nicht nachzuweisen. Infolge der mechanischen Läsion der Wandungen der harnableitenden Wege von den Tubuli bis zur Urethra durch die Kristalle kommt es zu massiven Hämaturien. Andererseits kann es durch die oft totale Stauung zu Anurien und Urämien kommen, die letal endigen können. Die Nieren sind oft so stark verstopft, daß auch eine nachträglich angestrebte starke Diurese nichts mehr nützt.

Therapeutisch wird in hartnäckigen Fällen Ureterenkatheterismus angewendet, der auch meist zum Erfolge führt. Zur Spülung wird am besten warmes Wasser angewendet. Gewöhnlich geht dann azetyliertes Sulfonamid ab. Smith konnte einen Fall bedrohlicher Anurie nur durch Dekapsulation der Niere und retrograde Ureterenerweiterung retten.

Prophylaktisch muß bei jeder Sulfonamidmedikamentation für eine reichliche Flüssigkeitszufuhr und gute Diurese gesorgt werden, wenn das auch manchmal, besonders bei Meningitis, äußerst schwierig ist. Um den Harn alkalisch zu bekommen, sollte zum Sulfonamid etwas Natriumbikarbonat verabreicht werden.

Zur Illustration seien auch hier einige charakteristische Fälle angeführt:

Fall 7 nach Caroll: R. W., ein weißer Mann von 42 Jahren, wurde am 22. Oktober 1939 auf der medizinischen Abteilung des St. Louis City Hospitals aufgenommen. Er erklärte, sich in den vorangegangenen 3 Wochen erkältet zu haben. An dem der Aufnahme vorangehenden Tage bekam er vorübergehende Schüttelfröste, Aufstoßen und Schmerzen in der Brust. Die Krankheit war begleitet von Husten und tiefer Respiration. Die frühere Krankengeschichte war negativ, ausgenommen eine Blinddarmoperation 1930 und einer Malaria 1933. Bei der Aufnahme wurde der Patient, der gut entwickelt und gut genährt war, von heftigen Schüttelfrösten befallen und erschien akut krank. Seine Temperatur war 100,4 F; sein Puls 100, Respiration 24 und oberflächlich. Die Nasenpassagen waren verlegt. Die Kehle gerötet, Sekret im Nasen-Rachenraum. Die Lunge zeigte eine Dämpfung an der linken Basis; andere Veränderungen wurden nicht bemerkt. Herz und Abdomen waren normal. Blutdruck war systolisch 110, diastolisch 75.

Laboratoriumsuntersuchungen ergaben 3,770,000 rote Blutkörperchen und 5600 weiße; davon 58 % segmentkernige, 24 % stabkernige, 17 % Lymphocyten, 1 % mononukleäre. Malariaerreger wurden keine gefunden. Katheterurin ergab eine saure Reaktion, spez. Gew. 1035, kein Zucker, kein Albumen, keine roten Blutkörperchen. Kahn'sche Reaktion negativ. Blutzucker war 67 mg auf 100 ccm Blut. Nonproteinreaktion ergab 18 Stickstoff. Die Blutkultur war negativ. Das Sputum ergab Pneumococcentyp 8.

Ein Röntgenbrustbild ergab eine pneumonische Infiltration an der linken Basis. Am Aufnahmetag wurden dem Patienten 15 grains Sulfapyridin verabreicht, jede Stunde in 4 Dosen und später 15 grains alle 4 Stunden. Am Tage nach der Aufnahme sank die Temeratur zur Normale und blieb so. Am 24. Oktober zählte man 4,810,000 rote Blutkörperchen und 7300 weiße.

Am 26. Oktober, am 4. Tage der Sulfapyridinanwendung zeigte der Patient eine massive Hämaturie und begann über Bauchkrämpfe und Schmerzen in beiden Lumbalgegenden zu klagen. Das Abdomen war weich mit einer leichten Spannung in der Gegend der beiden Rippenwinkel. Mit Sulfapyridin wurde aufgehört. Der Urin in den folgenden 24 Stunden war nur 100 ccm, dem klares rotes Blut beigemischt war, trotz der Anwendung intravenöser Mittel. Der Patient erbrach sich öfter.

Am 28. wurde überhaupt kein Urin mehr ausgeschieden und der freie Stickstoff betrug 58. Es wurde sofort eine Cystoskopie angeordnet. Diese wurde in Lokalanästhesie ausgeführt und man fand zahlreiche weiße, zarte Konkretionen im Blasengrund. Diese verschwanden sofort nach einer Spülung mit warmem Wasser. Eine ähnliche Ablagerung fand sich auch im linken Orificium uretrae und beide Orifizien erschienen zerrissen. Frenchs Katheter No. 6 passierten an beiden Seiten 26 cm. Bei der Passage der Katheter

hatte man ein sandiges Gefühl. Auf der rechten Seite wurde kein Harnträufeln wahrgenommen, während die linke Seite spärliches Träufeln ergab, das blutig tingiert war. Ein Röntgenbild wurde aufgenommen, ergab aber keine Verschattung. Ein Pyelogramm wurde aufgenommen, welches einen totalen Füllungsausfall des rechten Nierenbeckens zeigte, während nur eine kleine Menge der Kontrastflüssigkeit im obern Kelch erschien. Der größere Teil der Kotrastsubstanz erschien entlang dem rechten Katheter. Auf der linken Seite wurden Kontrastmittel weder im Nierenbecken noch in den Kelchen gesehen, nur ein kleiner Teil wurde um den Katheter gesehen, wie auf der rechten Seite. Der French-Katheter No. 6 wurde entfernt und No. 8 passierte anstandslos an beiden Seiten. Die Nierenbecken wurden sogleich mit warmem destilliertem Wasser gewaschen. Sofort setzte ein klares Urinträufeln an beiden Seiten ein. Ein folgendes Pyelogramm zeigte auf beiden Seiten ein normales Bild, ausgenommen einen geringen Füllungsausfall rechts.

Der Patient zeigte sofort eine klinische Wandlung. Die Urinausscheidung wurde wieder normal, was auch die folgende Cystoskopie zeigte. Der freie Stickstoff sank am 30. Oktober auf 27. Der Urin enthielt noch 10 gegenüber 15 rote und 2 gegenüber 3 weiße Blutkörperchen pro Gesichtsfeld.

Fall 8 nach Huber: Bei einem 76jährigen Manne stellte sich im Anschluß an eine Staroperation eine heftige Irisreaktion ein. Da sich eine Infektion nicht ausschließen ließ, erhielt er im Verlaufe der nächsten 6 Tage 40 g Ciba 3714 ohne Nebenwirkungen. Drei Tage nach Absetzen der Therapie wieder Temperaturanstieg mit bronchopneumonischem Befund über dem linken Unterlappen. Ciba 3714, allerdings in kleiner Dosierung, führte diesmal nicht zum Ziel und als der Patient aus diesem Grunde auf unsere Klinik eingewiesen wurde, führten wir die Behandlung mit Dagénan durch. Im Verlaufe der nächsten 4 Tage erhielt er in toto 28 g Dagénan: Temperatur und Puls fielen prompt auf normale Werte. Gute Diurese. Am Abend des 4. Tages wurde die Sulfapyridintherapie wegen allgemeinen Unwohlseins abgesetzt. In der folgenden Nacht traten kolikartige Schmerzen in beiden Nierengegenden auf mit Entleerung von wenigen ccm stark bluthaltigen Urins, während der Urin sicher weder Eiweiß noch zelluläre Bestandteile enthielt bei spez. Gew. von 1025 und 1500 ccm Urinmenge. Vom nächsten Morgen an völlige Anurie, welche 3½ Tage dauerte. Hie und da Nierenkoliken. Pulsanstieg auf 115. Temperatur subfebril. Rest-N stieg von 33,2 mg % täglich bis 142 mg % maximal. Diuretika. Flüssigkeitszufuhr per os und intravenös, hypertonische Na Cl-Lösung, Diathermie der Nierengegenden und antispastische Mittel blieben erfolglos. Patient wurde benommen. Das Hämoglobin sank von 100 % auf 79 %. Im Blut fanden sich Innenkörper. Am 3. Tag der Anurie betrug die Dagénankonzentration im Blut 22.3 mg %, mit 9.3 mg % freiem Dagénan. Eine Leeraufnahme des Abdomens ergab keine Steinschatten im Gebiet der Harnwege.

Am 2. Tag der Anurie versuchte man eine Zystoskopie, welche jedoch so schmerzhaft war, daß sie nur eine ganz kurze Orientierung ermöglichte. In beiden Ostien wurden gelbrötliche krümelige Massen gesehen: man hatte den Eindruck von Kristallen, welche aus den Uretermündungen herausragten. Eine Sondierung der Ureteren mußte wegen der enormen Schmerzhaftigkeit unterlassen werden und wir dem 76jährigen Patienten mit stark geschädigtem Herzen eine Narkose oder Lumbalanästhesie nicht zumuten konnten.

Als weitere 1½ Tage später die Anurie andauerte und sich durch keine Maßnahmen beheben ließ, wurde der durch die Urämie nun etwas dösige Patient wiederum zystoskopiert (P.-D. H. U. Gloor). Mit großer Mühe ließ

sich, z. T. gegen Widerstand, ein Katheter in den einen Ureter und bis in die die Nähe des Nierenbeckens einführen, wobei erhebliche Mengen von rötlichen, z. T. krümeligen Massen wurmförmig neben dem UK hervorquollen. Aus dem UK entleerte sich nun, anscheinend unter erhöhtem Druck, klarer Urin. Die Einführung eines Katheters in den andern Ureter wurde wegen der Belastung dieses Eingriffs für den Patienten nicht forciert. In den nächsten 12 Stunden flossen fast 1200 ccm Urin und zwar klar aus dem UK und stark blutig mit krümeligem Bodensatz wahrscheinlich aus dem nicht sondierten Ureter. Seitdem blieb die Diurese gut. Der Dagénangehalt des Urins betrug am ersten Tag nach der Zystoskopie 98 mg %, am zweiten Tag 56 mg % und am nächsten Tag 39 mg %. Im Urin fanden sich die typischen Sulfapyridinkristalle. Der Rest-N im Blut sank rasch ab und betrug am 3. Tag nach der Zystoskopie 57,6 mg %. Somit war die Urämie als solche behoben. Der Eiweißgehalt des Urins stieg 3 Tage nach dem Wiedereintritt der Diurese bis auf 0,3 ‰ mit sehr vielen Leukozyten im Sediment. Eiweiß und Leukozytenbefund gingen aber rasch wieder zurück.

Leider erholte sich der Patient von dieser schweren Belastung nicht wieder. Es trat eine progrediente Temperatursteigerung ein, welche 5 Tage nach der Zystoskopie 40,6 erreichte. Zunahme des bronchepneumonischen Befundes über beide Unterlappen. Unter Ciba 3714 erfolgte zwar nochmals ein Puls- und Temperaturabfall mit Zurückgehen des pneumonischen Befundes; Patient kam aber an Kreislaufinsuffizienz ad exitum.

Die Autopsie ergab eine allgemeine Sklerose mit ausgedehnter Herzfibrose. Die Nieren zeigten beidseitige Pyelonephritis mit fibrinösen Belägen in den Nierenbecken und Ureteren.

Bei ausgedehnter Kristallisierung des Sulfapyridins in den Harnwegen scheinen diuretische Mittel nicht mehr zu genügen.

Sulfapyridin kristallisiert in den Harnwegen in Nadeln, welche sich z. T. büschelförmig aneinanderreihen und vorzugsweise aus Acetyl-Dagénan bestehen. Des Kristalle sind praktisch unlöslich. Sie machen sich klinisch infolge mechanischer Verletzung der Harnwege in Form von Hämaturien und Nierenkoliken bemerkbar. Die Hämaturie bei Dagénan ist somit nicht glomerulär bedingt.

Wie auch experimentell mehrfach nachgewiesen wurde, lagern sich diese Kristalle im Nierenbecken und Ureter ab. Entzündliche Veränderungen der Schleimhaut der Nierenbecken und Ureteren dürfen wohl auf direkte Reizwirkung dieser Urolithe zurückzuführen sein; sie wurden ebenfalls experimentell nachgewiesen. Die Dagénan-Urolithe lassen sich röntgenologisch nicht darstellen, außer in den seltenen Fällen, in denen sich Ca-Ablagerungen um solche Konkremte bilden. Blutkoagula und Anlagerung von Phosphaten oder andern harnpflichtigen Salzen und Spasmen können einen Verschluß des Ureters vollständig gestalten.

Fall 9 nach Stryker: Am 19. Oktober 1939 wurde im Illinois Central Hospital auf der Abteilung von Dr. Evrett Laury ein 5 Jahre altes Kind aufgenommen, mit meningitischen Symptomen. Die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis, ergab Pneumokokken VIII und am Tage nach der Aufnahme wurde die Therapie mit Sulfapyridin zusammen mit polyvalentem Antiserum begonnen. Die ersten drei Tage wurden 52½ grains des Mittels verabreicht.

Während 4 Wochen blieb das Kind im Spital und erhielt total 44.2 Gm. Sulfapyridin. Zehn Tage nach der ersten Dosis trat eine massive Hämaturie

auf und war nachher konstant vorhanden. Dann wurde Sulfanilamid für 2 Tage gegeben mit einer totalen Dosis von 28 grains.

Am 11. November ergab eine Untersuchung des Blutes 8,7 mgr. Sulfapyridin auf 100 ccm. Blut. Urinuntersuchungen wurden während den letzten paar Lebenstagen nicht gemacht, weil es schwierig war, genügend Urin für eine Analyse zu gewinnen. Der Patient starb am 16. November.

Bei der Autopsie wurde die Diagnose einer persistierenden Pneumokokkenmeningitis bestärkt. Die Nieren waren stark erweitert. Jede wog 85 Gm., verglichen mit einer normalen kindlichen Niere von 25 Gm. in diesem Alter. Die Schnittfläche war deutlich höckerig. In den Kelchen und Becken beider Nieren wurden vier Kalkuli mit einem Durchmesser von 1,5 mm isoliert. Weder das Becken noch der Ureter war erweitert. In beiden Ureteren und in der Harnblase befand sich ein Grieß, das demjenigen in der Niere ähnlich war. Das war am meisten an der Mündung der Ureteren in die Blase angelagert. Die Mukosa der Harnwege schien normal.

Nierenschnitte wurden nach einer rapid Celloidintechnik gemacht, die ebensogut ausfielen wie bei der üblichen langsameren Celloidin Methode. Die Schnitte, nach der ersteren Methode ausgeführt, zeigten zahlreiche basophile Kristalle und Strukturveränderungen in den Nierentubuli, welche weiter unten beschrieben werden. In den meisten Schnitten, welche nach der üblichen Celloidinmethode behandelt wurden, war kein solches Material sichtbar.

Die Erscheinung war so wichtig, daß sie in einem vorläufigen Bericht beschrieben wird. Der Hauptunterschied in beiden Methoden besteht in der verschiedenen Zeitdauer, da das Gewebe in Kontakt mit Wasser oder in verdünnten Lösungen liegt, sowohl beim Waschen der Gewebe, wie beim Beizen. Bei einem Versuch, wie groß der Materialverlust bei Schnitten sei, verursacht durch die Lösung in Wasser, wurden eine Anzahl Gewebeschnitte verglichen mit solchen, welche nach der rapiden relativ wasserlosen Technik gemacht wurden. Als sie 24 Std. später mit den in Wasser gelegten verglichen wurden, zeigten sie eine deutliche quantitative Reduktion in der Menge des in den Tubuli niedergeschlagenen Materials.

In Anbetracht dieser Resultate scheint es möglich, daß der frühere Mißerfolg, veränderte Kalkuli zu zeigen, durch Anwendung von Techniken verursacht sei, welche das Material auflösten. Es bleibt noch zu untersuchen, welche Beziehungen zwischen dem Kalkuli und den Lösungsmitteln bestehen.

Bei allen Schnitten zeigte sich eine deutliche Erweiterung von beiden Tubuli contorti, dem Schaltstück und den Sammelröhren in den Pyramiden. Ebenso ließ sich eine Erweiterung der Bowmannschen Kapsel mit Kompression der Malpighischen Körperchen feststellen. Diese Erweiterungen zeigen an, daß die Sammelröhren verschlossen sind. Die erweiterten Tubuli enthielten starke Auflagerungen von basophilem und eosinophilem Material in der Form von einzelnen oder zusammengeballten Kügelchen. Die Größe der Ausdehnung der Tubuli wie auch die Methode der Zubereitung der Schnitte erlaubte die genaue Identifikation der Tubuli, aber das Material schien in beiden Arten in den gewundenen, wie in den geraden vorhanden zu sein. In den Markstrahlen schienen viele der Henleschen Schleifen und der Schaltstücke ganz mit dem fremden Material verstopft. Dieses Material war hier und in der Rinde von verschiedener Struktur. Dort waren es teils scharf begrenzte basophile Kristalle, amorphe basophile Klumpen und zahlreiche, hauptsächlich eosinophile, scheibenförmige Körper, zusammengesetzt aus homogenem Material, aber hie und da auch scheinbar eine Mischung einer eosinophilen

und basophilen Substanz. In den gewaschenen Schnitten waren diese scheibenförmigen Körper deutlich eosinophil und schienen das Gerüst des homogenen Materials zu sein, das aufgelöst wurde. Das war vor allem das Proteinstroma der kleinen Globuli. In Schnitten, welche von einem größern Block nach der üblichen Technik gemacht wurden, enthielt das Nierenbecken basophile Massen mit spärlichen Zentren. Die Ränder dieser Massen waren mit strahlenartig angeordneten basophilen Nadeln besäumt.

Die chemische Analyse dieser Konkretionen in andern Fällen hat ergeben, daß sie hauptsächlich aus Azetylsulfapyridin und freiem Sulfapyridin bestehen. Marshall hat die Bildung dieser Kristalle als eine wahrscheinliche Fällung in den Nierentubuli erklärt, dadurch, daß der Urin eine größere Konzentration bekommt. Diese Theorie scheint mit dem in diesem Falle gewonnenen Beobachtungen zu stimmen. Das Material wird vor allem in den proximalen Teilen der Tubuli, Schaltstücken und Henleschen Schleifen und engern Sammelröhren niedergeschlagen und verursacht so die Verstopfung dieser Ausscheidungsorgane. Das Resultat davon ist die begrenzte Erweiterung der Tubuli und des Glomerularspaltes, welche in andern Fällen beschrieben wurde.

Diese Erscheinung steht im Gegensatz zu der mehr bekannten Bildung von Kalkuli am Eingang der Schaltstücke, welche begrenzte Erweiterungen der Tubuli im Mark und geringer Ausdehnung der kortikalen Elemente verursacht. Es ist beobachtet worden, daß eine ausgedehnte, oft dauernde Unterbrechung der Nierenfunktion von dieser Ausfällung von Azetylsulfapyridin verursacht wird und eine totale Verlagerung der Tubuli bewirkt. Solch ein Fall ist hier demonstriert worden und obwohl eine chemische Untersuchung des Blutes nicht gemacht wurde, sind Stickstoffretentionen in andern ähnlichen Fällen von Hämaturie mit Bildung von Urinkristallen nach der Behandlung mit Sulfapyridin beobachtet worden. Versuche dieser Komplikation frühzeitig beizukommen, müssen darauf beruhen, dem Niederschlag der Kristalle zuvorzukommen. Man weiß, daß die Löslichkeit von Azetylsulfapyridin in Säuren kleiner ist, als in alkalischen Medien. Und so wurde auch die Alkalisierung des Urins hauptsächlich durch Natriumbikarbonat versucht. Die Wirksamkeit dieser Technik ist noch nicht bekannt. Auch große Mengen von Flüssigkeit, verabreicht um eine zu große Konzentration des Harns zu verhindern, sind offensichtlich von Erfolg gewesen. Es ist die Ansicht begründet, daß ein solches Vorgehen das Material auswäscht. Im Rückblick auf die Art der Nierenveränderungen in diesem Falle, scheint einem ein solches Vorgehen einleuchtend.

Fall 10 nach Plummer: R. L., eine 40jährige, verheiratete Frau, wurde am 27. Dezember 1938 wegen Schwäche, Müdigkeit, Fieber am Nachmittag, Gewichtsverlust und schon drei Monate dauernder Anorexie auf die Abteilung der innern Medizin im New York Hospital aufgenommen.

Im Alter von 3 Jahren machte die Frau einen inflammatorischen Rheumatismus durch, der die Knie, Knöchel und Handgelenke befiel. Nach der Krankheit wurden auch Herzgeräusche entdeckt und seit dieser Zeit war ihre Gesundheit zart. Im Alter von 8 Jahren machte sie ein Recidiv durch.

Eintrittsbefund: Temperatur 38,2, Puls 94, Atemfrequenz 18. Blutdruck systolisch 105, diastolisch 60. Die Patientin war schlecht ernährt. Der Mittelfinger der rechten Hand war in der Gegend der Mittelphalanx geschwollen, aber nicht verfärbt oder bewegungsunfähig. Sonst wurden keine Gelenkveränderungen festgestellt. Die Patientin fühlte sich nicht sehr krank und war

weder dyspnoisch noch orthopnoisch. Das Herz war leicht erweitert. Ein leichtes systolisches Beben war an der Spitze feststellbar. Ein unbestimmtes rauhes systolisches Murren war am besten über der Spitze hörbar, ebenso ein cerscierendes, präsystolisches Murren am lautesten in der Gegend der Mitralis. Die Leber und die Milz war deutlich zu palpieren, aber nicht hart.

Die Urinuntersuchung ergab ein spez. Gewicht von 1008, kein Zucker, kein Albumen. Im Mikroskop zeigten sich weder rote Blutkp. noch geformte Elemente, wohl aber einige Leukozyten. Der Hämoglobingehalt des Blutes war 80 %, rote Blutk. 4,000,000 und weiße Blutk. 7500. Serologische Untersuchungen negativ. Die Blutkultur ergab einen nichthämolytischen alpha-prima Streptococcus.

Verlauf der Krankheit: Auf Grund der Untersuchung und der positiven Blutkultur wurde die Diagnose auf eine subakute bakterielle Endocarditis gestellt. Der Patientin wurden 6 mal täglich 1,2 Gm. Sulfanilamid verabreicht, bis kurz vor dem Tode 555 Gm. erreicht waren. Das Sulfanilamid hatte auf die Patientin keine klinische Wirkung, aber mit Sulfapyridin ging die Temperatur zurück und abgesehen von einer geringen Nausea fühlte sich die Pat. wohl. Die Blutkultur war bei verschiedenen Untersuchungen steril und bei jeder Zählung war die Zahl der Kulturen geringer. Der Hämoglobingehalt des Blutes hielt sich immer auf gleicher Höhe und nie sank er unter 70 %. Im Urin fanden sich immer eine Anzahl Leukozyten und erst 8 Tage vor dem Tode wurden eine größere Anzahl von Erythrocyten festgestellt, aber nie eine größere Beimischung von Blut. Der Sulfapyridingehalt des Blutes schwankte zwischen 4 und 9 Mg %. Am 116ten Aufenthaltstage im Krankenhaus verfiel die Patientin plötzlich in convulsivische Zuckungen und fiel in einen Stupor. Später entwickelte sich eine Nackensteifigkeit und das Babinskysche Zeichen wurde positiv rechts. Eine ausgeführte Lumbalpunktion brachte einen steigenden Liquordruck zur Beobachtung und der Liquor war stark blutig verfärbt. Der weitere Verlauf war der einer rapiden Verschlechterung und am 117 Tage starb die Patientin.

Sektionsbefund: Im rechten Nierenbecken wurden zahlreiche Petechien gefunden und im einen Kelch ein höckeriger Stein mit einer rauhen Oberfläche, 0,5 cm im Durchmesser messend. Rings um den Stein zwei kleinere Massen eines sandigen, kristallinen Körpers. Die Harnblase enthielt weder Steine noch Konkretionen. Ein auf einen Objektträger gebrachter zerkleinerter Stein zeigte unter dem Mikroskop keilförmige gestreifte farblose Kristalle mit rauher Oberfläche, deren Basen und eine Seite gerade war. Die Spitze war meist scharf. Eine qualitative Analyse ergab Sulfapyridin und eine quantitative Analyse ergab 97 % reines Sulfapyridin. Die Schwierigkeit der Lösung war die, daß das gesamte azetylierte Sulfapyridin von einer Lösung in die freie Form übergeführt war, so daß das Verhältnis, was vorher frei war nicht bestimmt wurde.

Zusammenfassend: 1. Die Sulfanilamide verlassen den Körper wieder ziemlich rasch, zum Teil in azetylierter, zum Teil in freier Form.

2. Die Azetylsulfonamide sind in saurem Milieu schlecht, in alkalischem Milieu etwas besser löslich.

3. Durch massive Ablagerung azetylierter Sulfanilamidkristalle kann es zu Hämaturie, Anurie und Urämie kommen.

4. Therapeutisch kommt in Frage Ureterenkatheterismus, prophylaktisch starke Flüssigkeitszufuhr und Alkalisierung durch Natriumbikarbonat.

5. Prognose im allgemeinen gut.

Autorenverzeichnis:

1. Druey und Meier: Schw. med. W. schr. 1942/316
2. Stryker: J. A. M. A. 1940/I/953
3. Huber: Schw. med. W. schr. 1940/884
4. Toomey: J. A. M. A. 1940/I/250
5. Smith: Canad. Med. Assoc. 1940/42
6. Caroll: J. A. M. A. 1940/I/411
7. Plummer: J. A. M. A. 1940/I/943
8. Möschlin: Schw. med. W. schr. 1940/881

4. Leberschädigungen

Die Angaben der Literatur über schwere toxische Leberschädigungen sind zwar nicht so häufig wie die weiter oben besprochenen Symptome. Von 50 tötlichen Vergiftungen durch Sulfanilamide entfallen 5 auf Leberschädigungen.

Ihre Genese ist noch nicht ganz geklärt. Man nimmt an, daß die Sulfanilamide mit dem Blutkreislauf in die Leber gelangen, dort entgiftet und azetyliert werden. Vorerst tritt gewöhnlich eine starke Zyanose auf, die von einer sekundären Anämie gefolgt ist. Ein Ikterus tritt auf, der sich langsam aber beständig verstärkt. Vorerst werden die Skleren gelb, später die ganze Haut. Die Farbe des Ikterus wird als zitronengelb, wie beim Ikterus katarrhalis, in andern Fällen auch als grünlichgelb angegeben. Klinisch wird die Vergiftung gerne mit einem Ikterus katarrhalis verwechselt. Im Harn tritt massenhaft Urobilin auf. Die Leber schwillt meist stark an und bald zeigt sich ein Krankheitsbild ähnlich dem einer akuten gelben Leberdystrophie.

Bei der Sektion zeigen die innern Organe eine merkwürdige gelblichbräunliche Verfärbung mit weitgehender Schwellung der Leber. Histologisch fällt jedesmal eine starke Zerstörung der Leberbälkchen, ja sogar ganzer Lobuli auf. Es zeigen sich feinere bis ausgedehnte Nekrosen und starke Verfettung. (Siehe unten zitierte Fälle.)

Aehnliche Erscheinungen kommen zwar auch als Folgen einer Infektion, besonders der Pneumonie vor. Dadurch wird die Beurteilung der Fälle natürlich erschwert und man muß äußerst vorsichtig sein. Bei allen drei nachstehend publizierten Fällen traten aber neben der Leberschwellung und dem Ikterus auch noch andere für Sulfanilamide charakteristische toxische Erscheinungen auf. Auch deckt sich das histologische Bild dieser durch Sulfanilamide verursachten Leberatrophien nicht genau mit dem Bild eine akuten gelben Leberatrophie. Aehnliche Leberdystrophien zeigen auch Vergiftungsfälle mit Atophan. Scheidegger führt diese schweren toxischen Veränderungen der Leber darauf zurück, daß dieselbe eine Hauptrolle in der Entgiftung und Azetylierung spiele.

Als Therapie werden angegeben: Injektionen von Traubenzucker und physiologischer Kochsalzlösung.

Folgende Fälle mögen das Krankheitsbild illustrieren:

Fall 11 nach Willimann: Personalien: F. A., Fabrikarbeiter, 45jährig.

Anamnese: Am 15. 8. 40 drei kalte Bier getrunken. Am 17. 8. Durchfall, Brechreiz, Schüttelfrost, starkes Kopfweh, hohes Fieber, Gliederschmerzen, Nackenstarre. Spitaleintritt am 19. 8.

Eintrittstatus: Klagen über Kopfweh, ausgesprochene Nackensteifigkeit. Lungen: rechts hinten basal verkürzter Klopfschall, klein- bis mittelgrob-

blasige, z. T. klingende Rg. Abdomen o. B. Leber und Milz nicht palpabel. Temp. 37,6.

Lumbalpunktion am 19. 8. Druck nicht erhöht, Liquor klar, 27/3 Zellen, Pandy, Nonne negativ.

Verlauf: Am 20. 8. ausgesprochene Dämpfung der rechten untern Lungenpartie hinten mit den übrigen Infiltrationszeichen. Pat. bekommt jetzt Dagénan: 0800, 1000, 1200 Uhr je eine Ampulle, 1400, 1600, 1800, 2100, 2400 je 2 Tabletten. (= 8 gr.) Am 21. 8.: 0300, 0600, 0900 je 2 Tabletten, von jetzt an wieder Ampullen, da Patient bricht; 1200, 1500, 1800, 2100 je eine Ampulle. Dann wird das Mittel wegen zunehmendem Ikterus abgesetzt.

Patient bekam also im Ganzen während drei Tagen 18 gr Dagénan. Am 20. hatte er Temp. von 39,1 und 39,3; Dämpfung hinten re. basal. 21. 8.: Temp. 38,0 und 38,0, Dämpfung verschwunden, noch feines Rasseln. Brechen (Dagénanwirkung?). Leber medial gut fühlbar, leichter Ikterus. 22. 8.: afebril, Puls bleibt um 110, auf Hals und Brust blaßrosa Effloreszenzen (Dagénan-Exanthem?), Zunahme des Ikterus, Verwirrtheit. 23. 8.: Afebril, starker Ikterus, dunkelrotes Exanthem. Therapie Insulin und Traubenzucker. 24. 8.: Bild wie bei einer akuten gelben Leberdystrophie: rasch zunehmender, ins Grünliche gehender Ikterus, beschleunigte Atmung (60), Verwirrtheit, Unruhe. 25. 8.: Rasche Zunahme aller Symptome, aufgetriebenes Abdomen, Darmparalyse. Rascher Verfall, Coma hepaticum, Exitus. Am 24. 8.: Rest-N 600 mgr. %. Im Urin keine Leucin- und Tyrosinkristalle.

Sektion: Nicht das Bild einer akuten gelben Leberdystrophie! Sehr starke Verfettung aller Parenchyme. Histologische Diagnose Lobuläre hämorrhagische Pneumonie, Lungenödem, Verfettung der Leber, herdförmige interstitielle Nephritis, Ikterus.

Nachtrag: Röntgenbild am 22. 8.: Hilusgegenden dicht, links neben dem Herzen eine fleckige Trübung, aber keine größere Verschattung. Wassermann, Kahn, Citochol negativ. Lumbalpunktion 21. 8.: 34/3 Zellen, Nonne. Pandy neg.

Fall 12 nach Cline: Es handelte sich um einen achtzehnjährigen Studenten, der am 22. 1. 1938 mit leichtem Uebelsein, Erbrechen und Durchfällen, die seit drei Tagen bestanden, in die „Student Health Service-Klinik" eingewiesen wurde. Bei der Einlieferung sah er ein wenig gelb, jedoch nicht cyanotisch aus. Die Einweisungsdiagnose lautete Icterus catarrhalis.

Das Ergebnis der ersten eingehenden Untersuchung gab keinen Grund, die Diagnose zu ändern. Er gab an, wegen einer gonorrhoischen Urethritis seit etwas über zwei Monaten in Behandlung zu stehen. Er hatte therapeutisch unter sorgfältigster Beobachtung seines behandelnden Arztes Sulfanilamid eingenommen. Aus den sehr genauen Aufzeichnungen seines Arztes ging später hervor, daß er am ersten Tag 5,2 g, 4 g am zweiten, 2,6 g am dritten und 1,3 g an den folgenden Tagen bekommen hatte, bis er insgesamt 45 g Sulfanilamid (= 140 Tabl. zu je 5 grains) erhalten hatte. Dann wurde eine Medikationspause von zwei Wochen eingelegt. Nach dieser Zeit wurde eine zweite Kur begonnen, die jedoch schon nach drei Tagen unterbrochen wurde, da gastro-intestinale Störungen auftraten.

Genauere Erhebungen veranlaßten den Patienten zuzugeben, daß er die vom Arzt verordnete Dosis ganz wesentlich überschritten hatte, um die Urethraerkrankung loszuwerden. Er gab auch zu, daß er, ungeachtet der dringlichen Anweisungen seines Arztes, auch in der zwei Wochen währenden Medikationspause ruhig weiter Sulfanilamid in hohen Dosen eingenommen

hatte. Leider war es nicht mehr möglich, Genaueres über die tatsächlich zugeführten Dosen zu erfahren, da der Patient nicht mehr ansprechbar wurde. Der Krankheitsverlauf in der Klinik war zunächst ohne besonders aufregende Ereignisse. Fieber bestand nicht. Trotz der Behandlung wurden die Symptome langsam immer stärker. Am 24. 1. wurde nun Pat. erlaubt, das Krankenhaus kurz zu verlassen, um sich examinieren zu lassen; als er am 25. 1. zurückkehrte, waren die Symptome nur noch ein wenig deutlicher geworden. Die anfänglich angewandte Therapie bestand in einer fettfreien Kost und intravenöser Verabreichung von Traubenzucker in Kochsalzlösung. Am ersten Tage schlief er fortwährend und mußte zur Nahrungsaufnahme und zur Vornahme der Infusionen geweckt werden. 30 Stunden nach seiner Rückkehr am 15. 1. wurde er sehr schwach, antwortete unzusammenhängend und unvernünftig und war völlig desorientiert. Nach intravenöser Verabreichung von 300 cm^3 einer 15 proz. Traubenzuckerlösung wurden diese Erscheinungen ein wenig besser. Am nächsten Tag jedoch traten sie wieder auf, auch wurde er gewalttätig und lärmte herum. Zum gleichen Zeitpunkt war festzustellen, daß die Perkussionsgrenzen der Leber auffällig klein waren. Nun wurde die Diagnose akute gelbe Leberatrophie gestellt. Intravenöse Verabreichung von Traubenzucker hatte nur noch geringe Wirkung. Das Erbrechen wurde immer häufiger und heftiger; das Erbrochene war gallig verfärbt. In der Nacht des dritten Tages nach seiner Rückkehr lärmte er besonders stark, schlug um sich und mußte festgehalten werden. 0.016 g Morphium und 0.0004 g Skopolamin wirkten nur vorübergehend. Den nächsten Tag über blieb er sehr schwach; von Zeit zu Zeit traten Erregungszustände auf, die es notwendig machten, ihn festzuhalten sowie Luminal und Natriumbromid zu verabreichen. Seine Eltern erkannte er nicht mehr. Er erbrach alles, was er in den Mund bekam und ließ Urin und Stuhl unter sich. Am 29. 1., am vierten Tage seines Krankenhausaufenthaltes, gegen acht Uhr früh, entwickelte sich ein Lungenödem. Durch Venasectio wurden 400 ccm Blut entnommen. Es wurde Sauerstoff zugeführt. Sein Zustand wurde immer bedrohlicher; der Tod trat um 13.53 Uhr ein. Es handelte sich um eine Lähmung des Atemzentrums. Die Herztöne waren noch einige Zeit nach Eintritt des vollständigen Atemstillstandes deutlich zu hören. Die Temperatur blieb an den ersten beiden Tagen wie bei der Einlieferung normal, stieg dann steil an und schwankte bis zum Tode zwischen 101,4 und 104,6° F. (= 38,5° C und 40,3° C.)

Laboratoriumsuntersuchungen: Kahn-Reaktion im Blut negativ. Leukozytenzahl bei der Einlieferung 7296, davon 89 % polymorphkernige Neutrophile. Am Tag vor dem Exitus bestand eine Leukozytose von 14,176 Leukozyten, davon 82 % Neutrophile. Zum gleichen Zeitpunkt betrug der Rest-N 33 mg. %. Der Icterusidex war bei der Einlieferung 133, am Tage vor dem Tode 166. Der Urin war bei der Einlieferung völlig normal; am Tag vor dem Tode fanden sich reichlich Zylinder im Sediment.

Sektionsbefund: Die Sektion wurde drei Stunden nach dem Tod vorgenommen. Die ganze Haut und sämtliche Organe waren gelb gefärbt; die stärksten pathologischen Veränderungen fanden sich im Hirn, in den Lungen, in den Nieren, in der Milz und vor allem in der Leber. Die Dura des Gehirns war mit Gallenfarbstoff durchtränkt und sehr feucht. Hirnwindungen abgeflacht, die Sulci mit Flüssigkeit gefüllt. Gefäße der Meningen strotzend blutgefüllt; sonst Gehirn auch mikroskopisch o. B. Lungen sehr feucht, schwammig. Mikroskopisch fand sich an ihnen ein kompensatorisches Emphysem mit Herdpneumonien, die sich z. T. im Stadium der grauen, z. T. im Stadium der roten Hepatisation befanden, Zerreißungen der Wandungen der Brochiolen sowie peribronchiale Blutungen. Die Milz wog 400 g und zeigte mikroskopische

Veränderungen im Sinne einer hyperplastischen Splenitis. Die Nieren boten das Bild einer Nephrose nicht näher zu klärender Ursache. Die Leber wog 1200 g und schien makroskopisch außer einer Galledurchtränkung keine besonderen Veränderungen aufzuweisen. Mikroskopisch ergab sich aber eine starke Zerstörung der Leber-Lobuli und der Leberbälkchen mit Trennung der zurückgebliebenen Fragmente in nicht näher indentifizierbare Zellgruppen. Es fanden sich Bezirke, die zwei und mehr Leberläppchen umfaßten und in denen die Leberzellen als solche überhaupt nicht mehr erkennbar waren. Die noch erkennbaren Leberzellen zeigten alle durchweg fettige Degeneration; das Cytoplasma enthielt Fettröpfchen und Fettkörnchen. Gallepigment war nur spärlich vorhanden. In einigen der zerstörten Bezirke war nur noch an den Gallekapillaren zu erkennen, daß es sich um Lebergewebe handelte. Zeichen einer entzündlichen Reaktion fanden sich nur spärlich. Das ganze mikroskopische Bild entsprach völlig dem bei der akuten gelben Leberatrophie.

Aus der Anamnese ergab sich, daß der junge Mann kein anderes Medikament, lediglich Sulfanilamid, eingenommen hatte. Es bestand zunächst bis zum Einsetzen der schweren toxischen Symptome keine Veranlassung, die Diagnose Icterus catarrhalis zu ändern. Soweit Verf. feststellen konnte, war vom Zeitpunkt des Einsetzens der ersten gastro-intestinalen Störungen bis zur Ankunft im Krankenhaus kein Sulfanilamid mehr verabreicht worden. Vorausgesetzt, daß diese Angabe des jungen Mannes richtig ist, sei anzunehmen, daß der schwere Leberschaden bereits beim Einsetzen der ersten Symptome bestanden hat.

Fall 13 nach Scheidegger: Ein 15jähriger Knabe erkrankt sehr plötzlich mit hoher Temperatur gegen 40° und starken Schmerzen auf der linken Brustseite. Er wird wegen Verdachts auf Paranephritis in das Spital eingewiesen (Kinderklinik Basel, Vorsteher Prof. Freudenberg). Beim Eintritt leichte Pharyngitis und Bronchitis. Zwei Tage später Zeichen einer linksseitigen zentralen Pneumonie.

Es wurden nun während 2 Tagen 11 Dagénan-Tabletten (p-aminophenyl-Sulfamid-Pyridin) zu 0,5 g verabreicht, 3 innerhalb der ersten 12 Stunden, je 4 im Verlauf der folgenden 2 Tage, in der Folge rascher Abfall der Temperatur und Besserung des Allgemeinbefindens. Bald darauf stellt sich ein leichter Ikterus ein und es kommt zur Leberschwellung. Die Blutuntersuchung zeigt eine leichte sekundäre Anämie bei starker neutrophiler Leukozytose und starken toxischen Veränderungen der Leukozyten. Der Ikterus wird zunehmend intensiver, auch die Leberschwellung tritt immer mehr in Erscheinung. Sechs Tage nach der Erkrankung ist die blasse Hautfarbe des Patienten sehr deutlich. Der Urin ist dunkel braunrot und gibt eine starke Benzidinreaktion. Im Urinsediment sind reichlich hyaline und granulierte Zylinder neben Leukozyten und Erythrozyten festzustellen. Die Anämie nimmt rasch zu. Blutbefund: 22 % Hämoglobin, 37,000 Leukozyten mit vielen jugendlichen Formen und Normoblasten. Blutplättchen sind reichlich vorhanden. Das Serum erscheint dunkel braunrot. Bei spektroskopischer Kontrolle ist Oxy- und Methämoglobin nachzuweisen. Der Reststickstoff beträgt 97 %.

Nach mehrfachen Bluttransfusionen steigt das Hämoglobin bis auf 43 % an. Bald jedoch erneute Verschlimmerung des Allgemeinzustandes mit weiterer Ausdehnung der Pneumonie. Urinausscheidung bis in die letzten Tage reichlich, Benzidin im Urin in der letzten Zeit stark positiv. Letaler Ausgang unter den Zeichen einer doppelseitigen Pneumonie, mit starker Leber- und Nierenschädigung. Frische Purpura vorwiegend am Stamm.

Bei der einige Stunden nach dem Tode vorgenommenen Sektion fand sich: Leiche eines großen Knaben in stark ausgebildeter Totenstarre. Beide Hoden im Leistenkanal. Schädelmißbildungen: flache Stirne, sehr flacher Nasenrücken mit zentraler fistelartiger Einziehung, ausgesprochen mongoloider Gesichtsausdruck. Rechtsseitiges Iriskolobom, schlechte Zahnstellung. Zeichen früher vorgenommener operativer Versorgung einer Hasenscharte.

Bauchsitus: Dick- und Dünndarmschlingen stark gebläht, Leber mehr als zwei Querfinger tiefer als der Rippenbogen, groß, schwer, die Milz erreicht den Rippenbogen.

Brustsitus: Rechte Lunge gebläht, erreicht Medianlinie, linke Lunge etwas zurückgesunken. Thymusgewebe feucht, gelblich.

Herz rechts sehr weit und schlaff, enthält viel flüssiges Blut, Klappenapparat suffizient, Myocard stark trüb quellend, blutarm, mit feinen streifenförmigen, stärker durchbluteten Bezirken.

Lungen: links schwer, Lappen infiltriert, beide Pleuren mit gelblichen Membranen bedeckt. Lunge rechts: Lappen sehr groß und schwer, Gewebe fest, nur Randabschnitte etwas gebläht. Unterlappen stark infiltriert. Bronchien zeigen Rötung der Schleimhaut. Die Lymphdrüsen im Lungenabflußgebiet quellend, stark durchblutet.

Milz groß, es finden sich mehrfach keilförmige Einlagerungen in den Randabschnitten, dieselben sind im Zentrum etwas gelblich, Parenchym im übrigen weich, leicht abstreifbar, Zeichnung undeutlich.

Leber groß, schwer, Kapsel gespannt, Schnittfläche etwas gelb-bräunlich, Läppchenbau nicht gut erkennbar, manchmal ist das Gewebe fleckig, Parenchym brüchig, stark trüb quellend. In der Gallenblase dunkle, eingedickte Massen.

Nebennieren undeutliche Zeichnung, Gewebe feucht, Mark weich.

Nieren von einem wässerigen Fettgewebe umgeben, groß, sehr weich, quellend, Faserkapsel sehr gut lösbar, in Markkegeln sind schwärzliche, streifenförmige und gelbliche Einlagerungen. In der Rinde überall feine Blutungen festzustellen neben größeren gelblichen Flecken. Zeichnung sehr undeutlich. Nierenbeckenschleimhaut gelb gefärbt.

Pankreas hart, Läppchenbau grob.

Gehirn: Gewebe sehr feucht, schwer, Ventrikel weit, Stammganglienkerne unregelmäßig fleckig durchblutet, sehr feucht.

Histologische Untersuchung: Niere zeigt eine schwere, diffuse, hämorrhagische Entzündung. In all den Kanälchen sind überall zahlreiche Erythrozyten vorhanden, teilweise kommt es zur Bildung von Erythrozytenzylindern. Blutungen im Gebiet der Bowmannschen Kapsel sind mehrfach recht ausgesprochen. Seltener finden sich in den Kanälchen Leukozyten, die aber hier und da auch Zylinder bilden. Reichlich nachzuweisen sind Hämoglobinzylinder. Das Harnkanälchenepithel ist fast überall stark degenerativ verändert, es zeigt eine trübe Schwellung und mehrfach Desquamation. Neben den streifenförmigen Blutungen, die sich übrigens auch im Zwischengewebe feststellen lassen, kommt es auch zur Bildung kleiner rundzelliger Infiltrate. Um die größeren Gefäße im Nierenmark sind stärkere Ansammlungen von Rund- und Plasmazellen erkennbar. Die Gefäßwandung ist hier jedoch nur leicht zellig infiltriert, im ganzen scheint sie etwas aufgequollen. Kristallinische Einlagerungen im Nerenparenchym finden sich auch bei Untersuchung im Polarisationsmikroskop nicht.

Leber zeigt feine umschriebene Nekrosen in Umgebung der Zentralvenen. Stellenweise sind auch im Gebiet der Glissonschen Kapsel Nekrosen festzustellen. Man kann an solchen Orten frische Zelluntergänge nachweisen mit Kernschwund. Auch ist mehrfach ein entzündliches Oedem im Lebergewebe ausgeprägt. Eigentliche Blutungen sind hier jedoch nur selten. Die degenerative Verfettung erscheint feintropfig, aber in geringer Ausbildung. Stärker mit Lipoid infiltriert sind die Kupfferschen Sternzellen.

Milz zeigt frischen Infarkt bei thrombotischem Gefäßverschluß, die Pulpa ist leicht hyperplastisch, Malpighische Körperchen stark aufgelockert.

Nebennieren zeigen im Mark frische Blutungen, keine wesentlichen entzündlichen Infiltrationen.

Schilddrüse von mittelgroßfollikulärem Bau, das Epithel ist niedrig, oft sehr flach, an einzelnen Stellen sind kubische Epithelsäume vorhanden.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautet: Hämorrhagische Glomerulonephritis mit Hyperplasie der Nieren und starker überdeckender Nephrose. Starke Hyperplasie, trübe Schwellung, Oedem, Dissoziation und leichte Verfettung der Leber. Trübe Schwellung und Anämie des Myocard. Erschlaffung des rechten Herzens. Frische Blutungen in der Bauchhaut (Schädigung durch Dagénan). Konfluierende Bronchopneumonie beider Lungen mit eitriger Pleuritis. Hyperplasie und Hyperämie der Hilus- und Bifurkationslymphdrüsen. Multiple Fehlbildungen. Iriskolobom. Leistenhoden. Operativ korrigierte Lippen- und Gaumenspalte; Metopismus.

Zusammenfassung: Durch Sulfanilamide kann ein Vergiftungsbild ähnlich demjenigen der akuten gelben Leberatrophie hervorgerufen werden. Therapeutisch läßt sich wenig tun. Es werden Injektionen von physiologischer NaCl- und Traubenzuckerlösung vorgeschlagen. Die Prognose ist wohl eher schlecht.

Autorenverzeichnis:

Scheidegger: Sammlung von Vergiftungsfällen 1939/195
Cline: J. A. M. A. 1938/2384
Willimann: Private Mitteilung 1942

5. Schädigungen des Nervensystems

Bei der Verwendung fast aller bis heute bekannten Sulfanilamide zeigten sich in einigen Fällen auch schwere Störungen des Nervensystems. Als besonders neurotoxisch hat sich das Uliron und das Ultraseptyl erwiesen. Nach der Meinung von verschiedenen amerikanischen Autoren steigert sich die neurotoxische Wirkung der Sulfanilamide durch Hinzufügen von Phenyl- und Methylgruppen.

Gewöhnlich tritt die als Polyneuritis oder besser als periphere Neuropathie beschriebene Krankheit einige Tage nach Absetzen der Sulfanilamidmedikamentation auf. Sie äußert sich anfangs in Spannungs- und Kältegefühl der Unterschenkel, Paraesthesien der ganzen Beine usw. Später tritt meist eine beidseitige Peroneusparese dazu. Der Gang wird ataktisch bis zum typischen Steppergang. Die Reflexe wie Patellar- und Achillessehnenreflexe verschwinden. Die elektrischen Untersuchungen zeigen partielle Entartungsreaktionen und träge Zuckungen, gleich stark bei Anoden- und Kathodenschluß. Die Beinlähmungen dauern meist mehrere Monate und sind oft kaum mehr zu heilen. Die Arme werden seltener befallen. Zwei Fälle von Gsell mögen das typische Krankheitsbild zeigen.

Fall 14: O. R., 65jähr. Käser, der vor kurzem nach vielen Entbehrungen unterernährt aus Estland in die Schweiz zurückgekehrt war, erkrankte am 17. Februar 1941 plötzlich febril mit Husten und allgemeiner Müdigkeit. Bei Spitaleinweisung am 22. Februar schweres Krankheitsbild mit linksseitiger Lungenentzündung, toxischer Kreislauf- und Nierenschädigung, Temperatur 40,4. Lungen: Dämpfung im linken Unterlappen mit vesiko-bronchialem Atemgeräusch und klingenden Rasselgeräuschen. Röntgenologisch: doppelt handtellergroßes, weiches, fleckiges Infiltrat im untern Mittelfeld mit beträchtlicher linksseitiger Hilusdrüsenschwellung; nie Auswurf, hartnäckiger Husten. Herz: leicht erweitert, Tachykardie 120, Hypotonie 90/50, deutliche Zyanose. Nieren: im Urin Eiweißspuren, granulierte Zylinder- und Leukozyten, Rest-N (3 Tage später) 88 mg %, Xanthoprotein 66. Blut: Leukozytose: Leukozyten 7600, Stabkernige 28 %, Segmentierte 47 %, Eosinophile —, Monozyten 13 %, Lymphozyten 12 %, mäßig toxische Granulation. Senkungsraktion 104/110 mm nach 1 und 2 Stunden. Wa. R. negativ, ebenso Agglutinationsproben auf Typhus, Paratyphus und Bang.

Therapeutisch wurde außer Stimulation und Diät Sulfamethylthiazol verabreicht, peroral 3 stündl. 1 g, maximal 6 g pro Tag, später weniger, total 43 g in 12 Tagen. Die Wirkung war günstig, Temperaturabfall innert 48 Stunden immerhin nur bis 38,2, innert 56 Stunden aber auf 37,2. Während 3 Tagen noch subfebrile Nachzacken. Rasch war die toxische Kreislaufschädigung behoben, etwas verzögert die renale Störung. Am 13. März war der Rest-N 40 mg %, Urinbefund normal, nachdem anfänglich noch eine Mikrohämaturie aufzufinden gewesen war. Vom pneumonischen Prozeß gingen die physikalischen Erscheinungen innert einer Woche zurück. Röntgenologisch blieb aber die Resorption des Lungeninfiltrates sehr verzögert. Wohl verschwanden die ausgedehnten Verschattungen innert 2 Wochen. Es blieben aber noch ein kleines herdförmiges Restinfiltrat und Hilusschwellung bestehen, die sich erst im Verlaufe von vier Monaten parallel mit langsamem Senkungsrückgang zu-

rückbildeten. Im Blutbild waren die Leukozyten niedrig, am 27. Februar 8000, am 13. März 7700: Stab, 8 %, Segmentk. 51 %, Eos. 1 %, Monoz. 14 %, Lymphoz. 26 %. Mitte März, also ca. 8—10 Tage nach Absetzen des Sulfamethylthiazols, wurden Beinbeschwerden angegeben mit Spannungs- und Kältegefühl der Unterschenkel. Beim Versuch aufzustehen in der folgenden Woche trat eine beidseitige Peroneus-Parese zu Tage. Ataxischer Steppergang, Zehenbeugen kraftlos, Fußheben unmöglich, ebenso Stehen auf den Fersen. Achilles-Sehnen-Reflexe fehlen, keine pathologischen Reflexe. Patellar-Sehnen-Rflex erhalten, keine Nervendruckempfindlichkeit, leichte Hypästhesie der Füße. Elektr. Untersuchung Ende April zeigt partielle Entartungsreaktion mit träger Zuckung und gleich starken Kathoden- wie Anodenschließungszuckungen. Etwas später wie im Bein wurden auch im rechten Arm Parästhesien und Herabsetzung der Kraft beim Handschluß bemerkt.

Die Beinlähmung erwies sich als sehr hartnäckig, blieb trotz physikalischer Therapie und Benervainjektionen während 2 Monaten fast konstant und bildete sich erst im 3. und 4. Monat langsam zurück. Noch nach 5 Monaten zeigt sich Herabsetzung der Kraft in der rechten Hand gegenüber links, angedeuteter Steppergang, Unmöglichkeit auf den Fersen zu stehen. Die Ataxie ist verschwunden, auch längere Märsche können, wenn auch mit Mühe, ausgeführt werden. Leichte Muskelatrophie, anfängliche Unterschenkelödeme verschwunden.

Fall 15: Du. E., 63jährig. Mann, leidet seit mehreren Jahren an Prostatabeschwerden. Vor ½ Jahr Krankenhauseintritt wegen Harnverhaltung. Befund: renale Intoxikation mit Rest-N-Erhöhung und Hypertonie um 200, subfebrile Temperaturen, chronische Koli-Zystitis. Hämoglobin 65 %. Dauerkatheterbehandlung, operativer Eingriff abgelehnt.

Da die Infektion der Harnwege mit den gewöhnlichen Antiseptika und trotz Blasenspülung nicht verschwand, wurde eine Sulfamethylthiazolbehandlung vorgenommen. Rest-N eine Woche zuvor 72 mg %, Xanthoprotein 47, spez. Gewicht zwischen 1009 und 1016, Albumen 0,4 ‰. Im Urinsediment reichlich Leukozyten und Kolibazillen, einzelne Erythrozyten. Sulfamethylthiazol peroral vom 3.—9. April maximum 3 g pro Tag, total 19 g. Am 5. Behandlungstag, dem 8. April, Rest-N 42 mg %, freier Sulfathiazolwert im Blut 16 mg %, also auffallend hoher Wert, da sonst bei einer Tagesdosis von 3 g nur 3—4 mg % erwartet wird. Im Urin Zahl der Kolibakterien vermindert, aber nicht verschwunden. Am 15. April, 6 Tage nach Absetzen des Medikaments, ist weder im Blut noch im Urin Sulfamethylthiazol nachzuweisen. Vorherige diesbezügliche Urinuntersuchungen fehlen.

Am 6. Behandlungstag subfebrile Temperaturen, generalisiertes kleinknotiges Exanthem, die als toxische Medikamentwirkung angesehen wurden. Sofortige Absetzung des Sulfamethylthiazols. Sechs Tage später, am 15. April, akutes Auftreten hochgradiger Ataxie, nachdem schon 2 Tage vorher über Kältegefühl in beiden Füßen geklagt wurde. Innert weitern 4 Tagen Ausbildung schwerer Nervenstörungen: Hypästhesie der Beine bis auf Kniehöhe beidseits, peripher stärker, mit Herabsetzung von Schmerz-, Tast- und Temperaturempfindung. Keine spontanen Schmerzen, keine Druckempfindlichkeit der Nervenstränge, völlige Fußparese beidseits breitspuriger Steppergang, Strichgang unmöglich, ebenso Fersenstehen; Kniefersenversuch: beidseits ataktisch. Patellar- und Achilles-Sehnenreflexe, die früher vorhanden gewesen waren, sind beidseits aufgehoben, keine pathologischen Reflexe. Bei elektrischer Prüfung Herabsetzung der galvanischen Erregbarkeit ohne Entartungs-

reaktion. An den obern Extremitäten leichte Parästhesien und Kältegefühl in den Fingern ohne Motilitätsstörungen.

Die Polyneuritis hält sich erst 2 Wochen konstant ohne fortzuschreiten und bildet sich in den folgenden 3 Monaten langsam zurück. Zuerst verschwinden die Sensibilitätsstörungen, dann die Ataxie. Peroneuslähmung und aufgehobene Sehnenreflexe sind auch im 4. Monat noch sehr ausgesprochen, sodaß Pat. nur mühsam, unterstützt von einem Stock, gehen kann. Nach 6 Monaten neurologischer Befund gleich, längere Wanderungen und Treppensteigen aber wieder möglich.

Nach Döllken beträgt die Häufigkeit der Uliron-Nervenschäden 1,35 % der Fälle. Eine nähere Ueberprüfung der Nervenschädigungen durch Sulfanilamide von Bieter im Tierexperiment ergab zunehmende neurotoxische Wirkung der Präparate in nachstehender Reihenfolge:

Leichte Schädigung durch: Reines Sulfanilamid, Sulfapyridin, Sulfathiazol. Schwere Schädigung durch: Sulfamethylthiazol, Uliron, Sulfaphenylthiazol. Alle diese Präparate wurden im Experiment in den peripheren Nerven nachgewiesen.

In beiden oben stehenden Fällen von Gsell fällt auf, daß es sich um chronische Leiden handelte, die eine wiederholte Behandlung mit großen Dosen erforderten. Tietzsche fiel es allerdings auf, daß solche Neuritiden auch schon bei der gewöhnlichen Stoßtherapie der Gonorrhoe auftreten, die ja meist nicht allzu hoch dosiert ist. Aehnliche Krankheitsbilder polyneuritischer Lähmungen symmetrischer, distaler Extremitätenteile kommen bei Triorthochresylphosphatvergiftungen, wie sie Stähelin bei einer Massenvergiftung beschreibt, vor. Ferner rufen verfälschte Apiolpräparate (Gsell und Lüthy) und Intoxikationen mit Thallium (Holzer) ähnliche Erscheinungen hervor.

Garvin sah eine Beinneuritis bei einer 37jährigen Patientin, die wegen toxischer Pneumonie mit 127 g Sulfamethylthiazol innert 17 Tagen behandelt wurde. Hier traten zu der Muskelempfindlichkeit und Hyperästhesie der Beine eine akute Psychose mit Konvulsionen und Zuckungen und hohes Fieber hinzu. Der Fall endigte letal.

Zwei äußerst schwere Schädigungen, die beide ebenfalls tötlich ausgingen, beobachteten Schubert und Fisher. Ersterer beschreibt eine plötzliche totale Querschnittslähmung, zurückzuführen auf eine Myelolyse im Lumbalmark und letzterer eine fortschreitende Paralyse, hervorgerufen durch eine Myelolyse im Lumbal- und Thorakalmark. Beide Fälle füge ich hier bei.

Fall 16 nach Schubert: 21jähriger Patient in mittlerem Ernährungs- und Kräftezustand. Von Beruf Chemigraph: Schädigungen des Nervensystems infolge beruflicher Einwirkung konnten ausgeschlossen werden. Letzter Koitus am 10. 12. 1937. Am 22. 12. wegen akuter Gonorrhoe in fachärztliche Behandlung getreten. Es wurden Ulirontabletten (3 mal täglich 1 Tablette) und Kaliumpermanganatspülungen verordnet. Am 28. 12. wurde wegen noch positiven Gonokokkenbefundes Uliron abgesetzt und von da ab in üblicher Weise

mit Silberlösungen injiziert. Am 16. 1. 1938 Auftreten einer linksseitigen Epidydimitis. Pat. wurde deshalb vom Facharzt am 19. 1. 1938 in die Klinik eingewiesen. Hier verschwieg der Kranke trotz ausdrücklichen Befragens die Einnahme der Tabletten; erst später konnte durch Nachfrage beim Facharzt dise Tatsache in Erfahrung gebracht werden. Es besteht außerdem der Verdacht, daß der Pat. nach seiner Entlassung aus der Klinik ohne ärztliche Anweisung Uliron weiter genommen hat.

Aufnahmebefund vom 19. 1. 1938: reichlich Ausfluß aus der Harnröhre, Nebenhoden links fast apfelgroß geschwollen, fühlt sich hart und knotig an, druckschmerzhaft. Abstrich: Gk. +, Lk. ++, Ep. +, Prostata links etwas vergrößert, nicht schmerzhaft. Prostatasekret Gk. —, Lk. +, Komplementbindungsreaktion auf Go im Serum angedeutet. WR —, MKR —, SGR —, Blutsenkung mäßig beschleunigt. Bettruhe, Hodenhochlagerung, feuchte Umschläge, Lichtkasten.

21. 1. Abstrich und Prostatasekret Gk —, Sputum Tbc —, Toraxdurchleuchtung und Aufnahme o. B.

24. 1. Intrakutane Tuberkulinimpfungen ergeben keine Reaktion. Provokation auf Gonorrhoe.

26. 1. Abstrich: Gk. +, Lk. ++, Ep. +, Prostatasekret Gk. —, Lk. +.

27. 1. Beginn des ersten Behandlungsstoßes (5 Tage lang 3 mal täglich 2 Tabletten Uliron 0,5 g, vordere Spülungen mit Kaliumpermanganatlösung).

28. 1. und 29. 1. Abstrich nach Gk. +.

Ab 30. 1. Abstriche immer Gk. —.

1. 2. bis 6. 2. Pause der chemotherapeutischen Behandlung, nur vordere Spülungen mit Kal. perm.

7. 2. Beginn des 2ten Behandlungsstoßes (5 Tage lang 3 mal täglich 2 Tabletten Diseptal B 0,5 g, vordere Spülungen weiter). Nebenhoden links Restinfiltrat von Kirschgröße. Prostata linksseitig noch etwas vergrößert, nicht druckschmerzhaft.

12. 2. Aussetzen mit jeder Behandlung, Uliron und Diseptal B waren ohne jede Störung vertragen. Urin klar. Präparate stets negativ.

14. 2. Provokation mit Kollmanndilatator, Lugol'scher Lösung, Prostatamassage, Injektion von 0,5 ccm Gonargin (5,000,000 Keime) intravenös. Temperaturanstieg bis 38,8°.

18. 2. Erscheinungsfrei entlassen. Urin völlig klar. Abstriche aus Harnröhre und Prostatasekret fortlaufend o. B. Kulturelle Untersuchungen auf Gk. negativ. Nebenhoden links kaum fühlbares Restinfiltrat. Wie wir später erfuhren, war der Pat. bald nach Abschluß der Behandlung zum Skifahren ins Gebirge gefahren. Dort hatte er am 27. 2. beim Skilaufen in ein kleines Schneeloch getreten und sich eine geringfügige Prellung des linken Kniees zugezogen. Am 28. 2. bekam er das Gefühl eingeschlafener Füße und sank mehrmals in die Knie zusammen. Am 1. 3 konnte er dann überhaupt nicht mehr gehen, es stellte sich rasch Gefühllosigkeit ein, links eher als rechts. Am 2. 3. kam er dieserhalb zunächst in ein kleines Krankenhaus, hier mußte ihm der Urin abgelassen werden.

Am 3. 3. wurde er ins Krankenhaus in S. eingeliefert. Dort wurde eine komplette Querschnittslähmung festgestellt. Kopf und obere Gliedmassen konnten frei bewegt werden. Die Höhe der Empfindungslosigkeit reichte beidseits bis zur Brustwarzenlinie, Sensibilität und Motilität waren bis hierher vollkommen erloschen. Der Leib war stark gebläht, die Blase prall gefüllt. Im Bereich der linken Gesäßseite teigige Schwellung, an der vordern

Bauchwand Blasenbildung, wahrscheinlich Folgen zu großer Erwärmung durch heiße Wickel. Röntgenaufnahme ergab keinen Anhalt für das Vorliegen einer Wirbelverletzung. W. R. im Blute negativ. Liquoruntersuchung: W. R. —, MKR. —, Müller-Ballungsreaktion —, Zellzahl 24/3, Zellart Lymphozyten, Nonne und Pandy —, Gesamteiweiß 12 mg%, Zucker 55 mg%. Da sich das Befinden des Kranken beständig verschlechterte, wurde er auf Wunsch der Angehörigen am 12. 3. in ein Privatkrankenhaus überführt.

14. 3. Blutbild: Hb. 70 %, Erythrozyten 4,000,000, Leukozyten 16,000, sonst o. B. Urin: E. Spur, wenig hyaline Zylinder, Z. —.

Weitere Verschlechterung des Zustandes, septische Temperaturen 40° mit Schüttelfrösten, Auftreten einer doppelseitigen Bronchopneumonie mit Zyanose und Dyspnose. Lähmung unverändert. Dauerkatheter, regelmäßige Einläufe, Cardiaca, Prontosil.

21. 3. Abstrich aus Harnröhre: Gk. —, Lk. ++, Ep. +, Bakt. +. Kultur Gk. —, Blutkultur auf Gk. —, steril. Komplementsbildung auf Go. schwach +. 29. 3. Exitus letalis.

Bei Sektion Abstrich aus Prostatagängen Gk. —, Lk. +, Ep. +, Bakt. +, Kultur aus Prostatasekret Gk. —, Kultur mit Liquor auf Gk. —, Komplementbildungsreaktion mit Liquor auf Go. —.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll des Senkenbergischen pathologischen Institutes der Universität Frankfurt am Main; Dir. Prof. Dr. Fischer-Wasels. Ausgedehnte unregelmäßige oedematöse Degeneration im Toralkalmark. Konfluierte Bronchopneumonie im lk. Unterlappen und re. Oberlappen. Starke fibrinöse Pleuritis beidseits. Eiterige Bronchitis und Bronchiolitis. Dilatiertes Herz. Geringer mittelfester Milztumor. Stark dilatierte Blase. Zystitis mit Schleimhautblutungen, fleckförmige, eiterige Prostatitis. Thrombus im Plexus prostaticus. Handtellergroßes bis auf die Knochen reichendes Dekubitalgeschwür in der Kreuzbeingegend. Dekubitalgeschwür an beiden Fersen.

Mikroskopische Untersuchung des Rückenmarkes. 1. Mehrere Segmente aus dem Thorakalmark: ausgedehnte Erweichungen. Am meisten betroffen ist das am tiefsten gelegene Segment des obern Thorakalmarkes. Hier ist nahezu der ganze Querschnitt von der Erweichung und Entmarkung befallen. Nur in den äußersten Randpartien des Querschnittes und in den vordern Wurzeln sind noch Markscheiden vorhanden, obwohl man auch hier schon eine beginnende Lichtung derselben feststellen kann. Zahllose Fettkörnchenzellen. Die graue Substanz ist durchwegs besser erhalten als die weiße; aber auch im Bereich der Vorderhornganglien schwere Schädigungen (Tigrolyse, starke, fettige Degeneration, Kernschutt, Atrophie). Die Kapillaren sind auffallend weit und zeigen in ihrer Umgebung einen Mantel von ödematösem Gewebe. Keine Leukozyteninfiltrate. Die Herde sind unscharf begrenzt. Im mittleren Brustmark neben einem frischen Zerfallsherd mehrere kleinere ältere Herde.

2. Mittleres Lendenmark. Bemerkenswert auch hier die Verschiedenheit des Alters der einzelnen Herde.

3. Cauda equina: auch hier in einzelnen Nervensträngen noch deutliche Markscheidenausfälle. — Der Hauptsitz der Rückenmarkserkrankung befindet sich im obern Brustmark. Nach dem Halsmark und Sakralmark zu nehmen die einzelnen Herde an Größe und Intensität bedeutend ab; sind aber immer noch feststellbar. In aus mehreren Stellen des Rückenmarks hergestellten Schnitt-

präparaten nach Gram konnten Bakterien, insbesondere Gonokokken, nicht nachgewiesen werden.

Keine Veränderungen einer Myelitis gonorrhoica, sondern Myelose. Go. nach 4 Wochen noch keine Kultur.

Fall 17 nach Fisher: Eine 33jährige Frau wurde am 7. Sept. 1937 im Soutendon-Sea General Hospital, in Manchester aufgenommen.

4 Jahre vorher begann sie an Arthritis der Finger, Knöchel und Knie zu leiden und wurde dagegen mit Goldinjektionen behandelt. Sechs Monate darauf entwickelte sich ein Lupus erythematosus.

Eintrittsbefund: Der Lupus erythematosus hatte sich hauptsächlich über die Nase, das Gesicht, Ohren, Wangen und Handrücken verbreitet. Die rheumatische Arthritis befiel vor allem die Finger, Handgelenke, Knie und Knöchel und die Pat. klagte über starke Schmerzen in den befallenen Gelenken. Auch war eine geringgradige Anämie vorhanden. Ein Blutausstrich ergab:

Rote Blutkörperchen	4,096,000	Polymorphkernige	70 %
Weiße Blutkörperchen	5,700	Lymphocyten	26 %
Hämoglobin	65 %	Große Monocyten	4 %
Farbenindex	0,8 %		

Verlauf der Krankheit: Die Temperatur stieg zufällig auf 99 oder 100 Grad F. Am 28. September wurde mit der Sulfanilamidbehandlung begonnen und es wurden zweimal täglich 0,5 g gegeben. Schon am zweiten Tage wurde sie auf diese kleine Dose zyanotisch, aber da sie keineswegs sich unwohl fühlte, wurde mit dem Medikament fortgefahren. Am 11. Oktober stieg die Temperatur auf 101,5 F. und sie hatte leichtes Kopfweh. Am nächsten Tage war die Temperatur 104 F. und das Kopfweh wurde stärker. Mit dem Mittel wurde ausgesetzt. Zwei Tage später entwickelte sich plötzlich eine schlaffe totale Lähmung beider Beine, der Nacken war ein wenig steif, der Patellar- und Achillessehnenreflex war verschwunden, ebenso der Bauchdeckenreflex. Auch die plantaren Reflexe waren nicht hervorzurufen. Das Gefühl für leichtes Berühren war bis in die Höhe der Cristae iliacae verloren, auch das Gefühl über die Lage der Füße war verloren; aber Schmerz und Vibrationsgefühl war noch geblieben. Der Liquor cerebrospinalis, der am 14. Oktober abgelassen wurde, war trüb und stand unter wachsendem Druck: 16,000 Zellen, sozusagen alles Polymorphkernige mit einer ganz geringen Beimischung von rotem Blut. Protein 100 mgr. auf 100 ccm., Chlorid 660 mgr. Globulin stark vermehrt. Tuberkelbazillen wurden keine gefunden und die Kultur blieb steril. Leucocyten 4700, davon Polymorphkernige 70 %, Lymphocyten 27 %, große Monocyten 2 %, Eosinophile 1 %. Am 15. Oktober war das Gefühl bis in die Höhe des 5. Thorakalsegmentes verloren, ferner entwickelte sich eine Retentio urinae. Am 17. Oktober stieg die Anästhesie bis zum 2. Thorakalsegment und eine Dämpfung beider Lungen wurde festgestellt. Am 18. Oktober starb die Patientin.

Sektion: Es war eine hypostatische Pneumonie vorhanden mit vergrößerten und Hilusdrüsen. Die Leber zeigte das Bild einer chronischen venösen Stauung, mit vergrößerten Hilusdrüsen. Die Lumbarregion des Rückenmarkes war erweicht und verflüssigt. Das Thoraxmark zeigte stark gefüllte Gefäße und kleinste streifige Hämorrhagien. Histologische Untersuchung des Gehirns und des Rückenmarks: Schnitte wurden von den folgenden Gewebsstücken gemacht, die in 4%igem Formaldehyd aufbewahrt wurden: Cortex 3 Stücke. Kleinhirn 1 Stück, Medulla oblongata 2 Stücke, Rückenmark

4 Stücke (oberes Cervikalmark 1, Thorakalmark 2, Lumbalmark 1). Die Paraffinschnitte aller Gewebsstücke wurden mit Ehrlichs Hämatoxilin und Eosin, nach Weigerts Eisenhämatoxilin und van Gieson, nach Hart's Modifikation der Weigertschen Elastinmethode und Loyez's Myelinmethode gefärbt. Gefrierschnitte wurden gefärbt nach Herxheimer und ein Stück des Thorakalabschnittes wurde nach Weigert-Pal präpariert. Die Medulla, zwei Stücke der Hirnrinde und der basalen Ganglien waren histologisch normal. An der Oberfläche des Kleinhirns war eine leichte Desquamation der Leptomeninx festzustellen, welche runde freie Zellen mit abundantem Cytoplasma bildete. Das gleiche lag ebenso in der Tiefe eines Sulcus in einem der Stücke aus der Hirnrinde vor. Dies alles läßt verschiedene Schlüsse zu.

Im obern Cervikalmark zeigten sich um die feinern Venen der Leptomeninx Häufchen von Lymphozyten und runden leptomeningealen Zellen.

In einem der Schnitte aus dem Thorakalmark zeigten drei kleine Venen eine frische Trombose. Einige runde leptomeningeale Zellen zeigten sich um die Gefäße in der Fissura anterior. Sie waren in der Adventitia der Gefäße des Septum medianum posterior mit einigen Lymphocyten vergesellschaftet. Drei kleinere Gefäße in der weißen Substanz waren trombosiert. In vielen der Virchow-Robin'schen Räume war Fibrin abgelagert und es zeigten sich auch Hämorrhagien. Alle Gefäße im Mark waren mit Blut überfüllt, eines zeigte auch eine Nekrose der Wand. Die periphere weiße Substanz wies an vielen Stellen eine ballonartige Auftreibung der Myelinscheiden auf, die mit einer flüssigkeitsähnlichen Substanz gefüllt waren. Die graue Substanz war leicht geschrumpft und ödematös und die Neuronenkörper (Zentralkörper) waren überall stark degeneriert und viele waren überhaupt verschwunden. Eine leichte Proliferation der Mikroglia-Zellen wurde in der grauen Substanz gesehen, ebenso um die Gefäße der tiefern Teile der Substanz. Ferner wurde ein gewisser Verlust von Myelin in den ballonierten Bezirken in der grauen Substanz und in den tiefern Teilen der weißen Substanz festgestellt. Das andere Stück des Brustmarkes und seine Meningen waren mit Blut überfüllt. Fibrin war in kleinen Mengen vorhanden, ferner Hämorrhagien in andere Virchow-Robinsche Räume. Oedem, Degeneration und Auflösung verschiedener Nervenkörperchen war in der leicht geschrumpften grauen Substanz ausgebildet. In der weißen Substanz zeigte sich wieder eine Ballonierung der peripheren Bezirke. In der grauen Substanz und rund um die Gefäße der tiefern weißen Substanz wurden zahlreiche runde Mikrogliazellen festgestellt. Der Subarachnoidealraum war gefüllt mit zersetzter und erweichter Substanz des Rückenmarkes, welche zurückgeblieben war, als man das Mark entfernte. In Gefrierschnitten wurden in der Adventitia kleiner Gefäße ein oder zwei fette Granulazellen gesehen. Das Lumbalmark war infolge der Auflösung eines Teiles seiner Substanz kollabriert und die Pia war gesprenkelt. Eine kleine Arterie in der Pia zeigte eine fibrinoide Degeneration, Thrombose, Fibrinablagerung und leichte leucozytäre Infiltration der Adventitia. Einige kleine Venen in den Leptomeningen zeigten eine frische Trombose. Ferner zeigten sich häufig eine leichte leucozytäre und lymphozytäre Infiltration neben Hämorrhagien in der Adventitia der überfüllten Blutgefäße gegen die Mitte des Markes. Einige Gefäße zeigten Nekrosen und leichte leucozytäre Infiltrationen der Wandungen. Die Substanz des Markes überhaupt war in seiner Menge stark reduziert, fragmentiert und verflüssigt. Auch lagen Hämorrhagien in die spinalen Nervenwurzeln vor. Zahlreiche strukturlose, fragmentierte Gewebstücke des Markes waren in den Subarachnoidealräumen zu finden, die vom Mark infolge der Läsionen bei der Entfernung herrührten. Die pathologischen Veränderungen bestanden in einer Erweichung der Sub-

stanz des R. M. und zahlreichen verschiedenen Gefäßläsionen. Die spätern Schädigungen bestanden in Blutüberfüllung und Hämorrhagien und Thrombose von kleinern Artherien und Venen, fibrinoider Nekrose der Gefäßwände kleinerer Gefäße. Die Erweichung zeigte sich in der Ballonierung der Myelinscheiden in der oberflächlichen weißen Substanz, Proliferation von runden Mikrogliazellen und Demyelinisation um die Gefäße in der tiefern weißen Substanz und in der ödematösen leicht geschrumpften grauen Substanz und der Auflösung der Achsenzylinder. Dies wurde beobachtet im Thorakalmark, in der Lumbalregion aber war die Erweichung so ausgeprägt, daß das Gewebe halbflüssig war und sogar in den Subarachnoidealraum floß, als man das Mark herausnahm.

Aehnliche Fälle, beschrieben nach Injektion von Arsen: Russel in J. Path. and Bact. 1937/45, Brain Proc. R. Soc. Med. 1937/30 nach Lumbalanästhesie usw. Therapeutisch werden Antineurin und Benerva verabreicht und physikalische Therapie getrieben.

Zusammenfassung: 1. Durch Sulfanilamide, besonders wenn sie Methyl und Phenylgruppen enthalten, können ähnliche polyneuritische Störungen wie mit Apyol, Triorthochresylphosphat, Thallium usw. hervorgerufen werden.

2. Betroffen werden symmetrisch vor allem die untern Extremitäten, insbesondere Lähmungen des Peronneus.

3. In seltenen Fällen kommt es auch zu Psychosen.

4. Es sind Fälle von weitgehender Myelolyse bekannt geworden, die letal endigten.

5. Therapie: Vitamin B 1 und physikalische Therapie.

6. Prognose bei Neuritiden quoad vitam gut, quoad sanationem schlecht.

Autorenverzeichnis:

Gsell: Schw. med. W. schr. 1941/1576
Döllken: Derm. W. schr. 1938/1273
Bieter: J. A. M. A. 1941/I/2231
Tietzsche: Münch. med. W. schr. 1938/332
Stähelin: Schw. med. W. schr. 1941/1
Gsell und Lüthy: Schw. med. W. schr. 1932/577
Holzer: Inaug. Diss. Bern 1938/15
Garvin: J. A. M. A. 1940/II/362
Schubert: Derm. W. schr. 1938/1361
Fisher: Lancet 1939/2.

F. Schädigung der Haut mit letalem Ausgang.

Schädigungen der Haut in Form von Erythema nodosumartigen und bullösen Exanthemen sind als die häufigsten im großen ganzen harmlosen Komplikationen der Sulfanilamidtherapie bekannt. Ein letal endigender Fall ist bis heute nur einer bekannt und von Euler beschrieben worden. Es handelt sich um eine totale Abhebung der Haut.

Fall 18 nach Euler: Es handelt sich um eine 32jährige kräftige Puella publica, die mit einer Zervixgonorrhoe ins Krankenhaus kam. Da mit Protargol und Flavadinbehandlung kein Erfolg zu erzielen war, wurde zur Ülirontherapie geschritten. Unsere Kranke wurde mit der Dosierung von 56 g in üblicher Weise behandelt (1. Stoß 5 Tage lang 4 mal 2 Tabletten, nach 3tägiger Pause wieder 4 Tage lang 8 Tabletten). Am 2. Tage des 2. Stoßes klagte sie über geringe Unterleibsbeschwerden. Temperatur vorübergehend 37,9°. In der Adnexgegend recht geringe Druckempfindlichkeit. Das Uliron wurde sofort abgesetzt. Da die Kranke aber am folgenden Tag wieder völlig beschwerdefrei war, wurde am 3. Tag weiter Uliron gegeben. Die Medikamentation wurde ohne Erscheinungen ertragen. Am letzten Tage setzten die Menses ein. Noch am gleichen Abend klagte die Kranke über Schmerzen und Brennen in den Augen, die Konjunktiven sahen entzündlich gerötet aus. Die Kranke fühlte sich auch nicht recht wohl. Während der Nacht und am nächsten Morgen entwickelten sich auf der Schleimhaut der Mundhöhle kleine Bläschen, die die Kranke stark belästigten. Noch am gleichen Tage kam es unter Temperaturanstieg auf 39 zum Aufschießen eines großfleckigen Exanthems. Schon im Laufe von Stunden entwickelte sich aus jeder dieser Efflores zenzen prall mit seröser Flüssigkeit gefüllte Bläschen. Befallen waren gegen abend das ganze Gesicht — der behaarte Kopf blieb frei —, ferner ausgedehnte Partien an Armen und Beinen, dabei die distalen Partien erheblich stärker als die proximalen. Ein Juckreiz bestand nicht. Therapeutisch wurde fortlaufend Kalzium gegeben. Am folgenden Tage Temperatur um 41. Die Hauterscheinungen hatten jetzt die gesamten Extremitäten ergriffen, vom Ellenbogen und Knie ab distal war kaum eine freie Stelle zu finden. Bläschen stand neben Bläschen. Auch der Stamm war jetzt, wenn auch diffus, von Bläschen befallen, wenn auch in geringerem Maße. In der Mundhöhle fanden sich jetzt, fast die gesamte Schleimhaut und die Zunge auskleidend, dicke, weißliche pseudomembranöse Beläge, die sich jedoch leicht und ohne blutende Stellen zu hinterlassen, wegwischen ließen. An den freien Partien standen Bläschen, die zum Teil schon aufgegangen waren und leicht blutende Errosionen hinterließen. Die Augenlider waren geschwollen und ebenfalls mit Blasen bedeckt, sie konnten spontan nicht mehr geöffnet werden. Die Konjunktiva palp. hob sich am linken Auge in großer Blase ab, am rechten Auge hatte sie sich in Fetzen gelöst. Oberflächlicher Substanzverlust der Konjunktiva bulbi beider Augen.

Die Atmung war ebenfalls erschwert. Die Kranke gab das Atmungshindernis in der Gegend des Kehlkopfes an. Die Leukozytenzahl stieg von 8000 auf 13,000.

Der 3. Krankheitstag zeigte ein ziemlich unverändertes Bild, neue Eruptionen hatten sich nicht gebildet, die Blsasen begannen jedoch langsam zu konfluieren und größere Hautpartien sich abzuheben. In der Vagina ließen sich gleichfalls Schleimhautbeläge analog denen der Mundschleimhaut feststellen. Im Kehlkopf fand sich die Schleimhaut im ganzen gerötet. Auf dem

Epiglottiskamm links länglich gezogene Schleimhauterosionen, nicht blutend. Die Taschenbänder waren entzündlich gerötet und geschwollen, trotzdem Rima glott. frei. Die Stimmbänder waren marginal gering gerötet. Funktionen derselben intakt. Arygegend beidseits gerötet, auf der linken diphterischer Belag, der sich bis zum Schlundmund hinzog.

Die Pseudomembranen im Mund fingen an sich in Fetzen abzustoßen.

Im Blutbild plötzlicher Leukozytensturz auf 4800, 38 % Seg., 19 % Stab., 1 % Jungend., Erythrozyten 4,2 Mill.

Am folgenden Tage neue Verschlechterung des Hautstatus. Die Haut an Händen und Füßen und Gesicht löst sich in großen Lamellen ab. Der Puls ist voll und kräftig. Psychischer Zustand sehr labil, zeitweise zeigt die Kranke eine starke motorische Unruhe, versucht aus dem Bette zu steigen, zu andern Zeiten liegt sie völlig apathisch im Bett, ist aber nicht benommen und gibt geordnete Antworten. Leukozyten 4400.

Der 5. Krankheitstag bringt ein weiteres Absinken der Leukozytenzahl auf 4200,. dabei nur noch 11 % Seg., und 11 % Stab., Erythrozyten 4,1 Mill. Bluttransfusion von 300 ccm., ferner tägliche Gaben von Nucleotartrat. Temperatur weiter gegen 40.

Am 6. Tage nur noch 3800 Leukozyten, davon 20 % Stab., 9 % Jugend. Die Zahl der Roten ist 3,7 Mill. — Da das Bild auch am folgenden Tage nicht geändert ist, erneute Transfusion von 600 ccm. Die Kranke ist jetzt größtenteils benommen, fantasiert vor sich her, glaubt sich auf ein Schiff versetzt, ist für Augenblicke dann jedoch wieder völlig klar. Die Mundschleimhaut hat sich gereinigt und beginnt zu heilen. Die Haut an den Armen und Beinen, Händen und Gesicht hat sich jetzt in größerer Ausdehnung von der Unterlage gelöst und beginnt zu flottieren. Es würde beispielsweise gelingen, die ganze Haut der Hände und Arme handschuhartig abzuziehen. Am Mittelfinger wurde die Haut an der Endphalanx umschnitten und samt Nagel wie ein Fingerhut abgezogen. Am Zeigfinger sieht man die Haut der Fingerkuppe mit dem Nagel völlig gelöst und in eine große, den Finger vorstülpende Blase verwandelt. Der eigentliche Finger beginnt erst hinter der Abknickung.

Während der Nacht ist die Kranke sehr unruhig, schreit, fantasiert und versucht aus dem Bett zu steigen.

Der 8. Krankheitstag bringt eine überraschende Besserung des Blutbefundes; es finden sich 6000 Leukozyten, davon 45 % Seg., 11 % Stab., 9 % Jug., 1 % Myeloz., 4,7 Mill. Rote. Die Gesichtshaut beginnt langsam zu heilen und reinigt sich. Auffällig ist jetzt eine deutlich livide Verfärbung der befallenen Hautpartien. Die Kranke ist dauernd benommen.

Am folgenden, also am 9. Tag, rapider Aufstieg der Leukozyten. Es wurden 12,000 gezählt, davon 55 % Seg., 15 % Stab., 3 % Jug., 1 % Myeoloz., 5 Mill. Erythrozyten. Am frühen Morgen kommt es jedoch zu einem Exanthemschub. Vorzugsweise sind Brust und Rücken befallen und mit bohnengroßen, frischen Blasen übersäht. Durch diese neue Aussaat akute Verschlechterung des allgemeinen Zustandes, der Puls wird klein, weich, die Kranke verfällt zusehends, ist nicht mehr ansprechbar, Nasenflügelatmen. Um 13 Uhr exitus.

Im Blutchemismus fanden sich während der Dauer der Krankheit keine nennenswerten pathologischen Veränderungen, desgleichen ergab die Liquoruntersuchung völlig normale Werte.

Sektion: kleines kräftiges Herz mit mäßiger Dilatation links, stärkerer rechts. Blähung der Lungen, eiterige Bronchitis rechts, Hypostase und geringe

Anschoppung des rechten Unterlappens. Schlaffe, blutreiche Milz mit geringer septischer Erweichung. Hypoplasie der Follikel. Schlaffe, trübe Nieren mit Schwellung. Mittlerer Lipoidgehalt der Nebennieren. Schlaffe blutreiche, trübe Leber. Geringe Schleimhautblutung des Magens. Schlaffes, körniges Pankreas. Allgemein etwas dickflüssiges Blut, freie Schenkelvenen, schlaffer, drüsiger Thymuskörper (6 g). Kleines, festes Gehirn mit geringer Hyperämie; graurotes Mark des Femur 1/4.

Histologisch: Herzmuskel: schmale Fasern, mäßige Fettropfen in den Fasern. Leber: massig kräftige Zellbalken, deutliche Stauung, vielfache Dissoziation der Leberzellen, kein Zerfall. Niere: ziemlich große Glomeruli, Hauptstücke trübe Schwellung, kein Zerfall. Milz: starker Blutgehalt der Pulpa, mäßiger Zellgehalt. Follikel wechselnd groß, deutliche Wandverdickung der Follikelartherien, keine Verfettung. Femurmark: recht zellreiches Mark mit typischer Zusammensetzung. In Epithelien einzelner Kanälchenabschnitte der Niere und in einzelnen Endothelien der Leber kleine amorphe Körnchen, deren Art genauerer Untersuchung bedarf.

Die Blasenbildung der Haut entsteht durch Abheben der verhornten Schichten im Stratum granulare, oft fehlt jedoch in größeren Bezirken das Stratum germinativum und es findet sich eine geringe zellige Raktion der oberflächlichen Kutisschichten. Zwischen den abgehobenen Epidermisschichten und an der Oberfläche der Ulzerationen leukozytendurchsetztes Fibrin. Zusammenfassend ist zu sagen, daß es sich im vorliegenden Falle wohl um eine einwandfreie, schwerste Ulironschädigung mit tötlichem Ausgang handelt. Die stark ausgeprägte Leukozytopenie, sowie das Absinken der Erythrozytenwerte müssen als eine vorübergehende toxische Knochenmarksblockierung aufgefaßt werden, die am 8. Krankheitstage von einer normalen Ausscheidung, ev. Mehrausschüttung ins Blut gefolgt ist. Ob dieser Umschwung als Selbsthalfe des Organismus aufgefaßt werden muß, oder eine Einwirkung der Transfusionen und Nucleotratgaben, möge dahingestellt bleiben. Die eigentliche Todesursache ist wohl ausschließlich in der schweren und ausgedehnten Hautzerstörung zu suchen. In wie weit es sich in diesem Falle um eine besondere Ueberempfindlichkeit handelt, kann an dem bisher einzelnen Fall nicht beurteilt werden.

Autorenverzeichnis:

Euler: Münch. med. W. schr. 1938/623

Uebersicht über die durch Sulfanilamide verursachten Todesfälle der Literatur

Fall	Autor	Geschlecht	Alter	Krankheit	angewandtes Sulfanilamid	gr	Todesursache	nach Tagen*
1	Borst	w	61	Pyelocystitis	Prontosil flav.	40	Agranulocytose	14
2	Young	m	—	Rheumatismus	Sulfanilamid	54	Agranulocytose	4
3	Berg	m	22	Gonorrhoe	Sulfanilamid	38	Agranulocytose	—
4	Schwartz	m	32	seroneg. Syphilis	Prontosil flav.	56	Agranulocytose	—
5	Garvin	m	30	Arthritis gonorrh.	Sulfanilamid	66	Agranulocytose	30
6	Garvin	m	32	Gonorrhoe	Sulfanilamid	56	Agranulocytose	—
7	Withe	m	27	—	Sulfanilamid	—	Methämoglobinbild.	—
8	Huber	m	76	Staroperation	Dagenan	28	Anurie	3
9	Tsao	Kind	8	Influenza	Sulfapyridin	8	Urämie	25
10	Bailley	w	—	Infektion	Prontosil	19	Methämoglobinbild.	10
11	Leuthard	m	29	Pneumonie	Dagenan	108	Agranulocytose	35
12	Möschlin	m	34	Grippe, Angina	Dagenan	22	Methämoglobinbild.	35
13	Euler	m	36	Gonorrhoe	Uliron	36	Abhebung der Haut	9
14	Röntz	m	20	Gonorrhoe	Uliron	20	Anurie	—
15	Restouey	m	—	Gonorrhoe	Sulfanilamid	—	Methämoglobinbild.	—
16	Scheidegger	m	15	Pneumonie	Dagenan	6	Leberatrophie	7
17	Agranat	m	32	Pneumonie	M & B 693	—	Anurie	16
18	Crofton	m	--	Bronchopneumonie	M & B 693	30	Agranulocytose	10
19	Sjöholm	m	32	Infektion	Sulfonamid astra	—	Störungen des ZNS	10
20	Vogt	m	32	Gonorrhoe	Sulfanilamid	12	Leberatrophie	35
21	Dolgopol	w	4	Pertussis	Prontosil rubr.	49	Agranulocytose	9
22	Cline	m	18	Gonorrhoe	Sulfanilamid	45	Dauerschlaf, Leberathropie	30
23	Garvin	w	24	Beckeninfektion	Sulfanilamid	34	Leberdystrophie	5
24	Farnworth	w	25	Pneumonie	M & B 693	—	Delirien	9
25	Schuberth	m	21	Gonorrhoe	Uliron, Disptal	40	Demyelinisation	28

Fall	Autor	Geschlecht	Alter	Krankheit	angewandtes Sulfanilamid	gr	Todesursache	nach Tagen*
26	Mergelsberg	w	25	Gonorrhoe	Uliron	27	Leberdystrophie	34
27	Garvin	w	37	Pneumonie	Sulfamethylthiazol	—	Delirien, Krämpfe	17
28	Spain	w	26	Mastitis purulenta	Sulfanilamid	40	Agranulocytose	20
29	Berger	w	67	Pyurie	Sulfanilamid	26	Leberdystrophie	70
30	Model	m	20	Rheumatismus	Proseptazine	54	Agranulocytose	18
31	Plummer	w	54	Endocarditis	Sulfanilamid	46	Agranulocytose	21
32	Southwell	m	32	infiz. Cancroid	Sulfanilamid	56	Agranulocytose	14
33	Berg	m	22	Gonorrhoe	Sulfanilamid	38	Agranulocytose	14
34	Brown	w	22	Puerperalinf.	Prontosil solub	78	Agranulocytose	37
35	Dolgopol	w	1	Angina	Sulfapyridin	27	Agranulocytose	14
36	Rosenthal	w	10	Osteomyelitis	Sulfapyridin	95	Agranulocytose	—
37	Rosenthal	w	4	Keuchhusten	Sulfapyridin	—	Agranulocytose	—
38	Johnston	w	36	Puerperalinf.	Sulfapyridin	54	Agranulocytose	26
39	Baird	w	41	Puerperalinf.	Prontosil rubr.	112	Agranulocytose	37
40	Nicholson	w	36	Erysipel	Sulfanillamid	30	Agranulocytose	46
41	Fisher	w	33	Lupus erythematod.	Sulfanillamid	16	fortschreit. Paralyse	20
42	Freedman	m	60	Gonorrhoe	M & B 693	68	Agranulocytose	31
43	Hegglin	m	29	Pneumonie	Dagenan	108	Agranulocytose	39
44	Willimann	m	43	Pneumonie	Dagenan	18	Leberdystrophie	4
45	Pearson	w	60	Sinusitis front.	Prontosil	34	Agranulocytose	23
46	Koletzky	w	64	Mastoidektomie	Sulfanilamid	24	Methämoglobinbild.	8
47	Plummer	m	40	Arthritis chron.	Sulfapyridin	555	Anurie	117
48	Koletzky	m	25	Pneumonie Strepto.	Sulfanilamid	44	Methämoglobinbild.	13
49	Stryker	Kind	5	Meningitis epid.	Sulfanilamid	14	Anurie	28
50	Nicol	m	60	Gonorrhoe	M & B 693	40	Agranulocytose	33

* Tod eingetreten = Tage nach erster Verabreichung des Mittels.

C. Übersicht über die Intoxikationen durch Sulfanilamide

In vorstehender Tabelle (S. 46, 47) gebe ich 50 tötlich verlaufene Vergiftungen durch Sulfanilamide wieder. Leider war es mir während des Krieges nicht möglich, sämtliche wünschenswerte Literatur zu erhalten, ansonst die Zahl der Todesfälle noch um eine beträchtliche Anzahl steigen würde.

Aus dem mir zur Verfügung stehenden Material, den vorstehend publizierten Krankengeschichten und nebenstehender Tabelle ergeben sich folgende statistische Verhältnisse der Todesfälle, verursacht durch Sulfanilamide:

1. Leukopoetischer Apparat des Knochenmarkes, Agranulozytosen 25 Todesfälle = 50 %
2. Schwere Schädigung des harnbildenden und harnabführenden Systems, wie Hämaturie, Anurie und Urämie, 6 Todesfälle = 12 %
3. Toxische Einwirkung auf das strömende Blut, Zyanose, hämolytische Anämie, Methämoglobinbildung, Porphyrinämie, Bildung Heinz'scher Innenkörperchen, 6 Todesfälle = 12 %
4. Schwere Schädigung der Leber im Sinne einer Atrophie oder Dystrophie, Destruktion des Leberparenchyms, 7 Todesfälle = 14 %
5. Schwere Destruktion und Myelolyse des zentralen Nervensystems, besonders des Rückenmarkes. Destruktion und Entzündung der peripheren Nerven, Psychosen, 5 Todesfälle = 10 %
6. Totale Abhebung der Haut durch ein bullöses, generalisiertes Exanthem. 1 Todesfall = 2 %

Die einzelnen Arten dieser Vergiftungen durch Sulfonamide habe ich eingehend schon bei der Aufzählung und Darstellung der einzelnen Fälle beschrieben, sodaß ich mich nicht wiederholen möchte. Was uns speziell noch interessiert, ist die Frage der Dosierung. Die kleinste tötliche Dosis betrug 6 g Prontosil rubrum bei einem 4jährigen Kinde (Tabelle Fall 21) (Dolgopol), das an Pertussis erkrankt war und nach 9 Tagen an einer Agranulocytose ad exitum kam. Bei einem 15jährigen Knaben (Tabelle Fall 16, Scheidegger), (Krankengeschichte siehe oben No. 13), dessen physische Resistenz allerdings stark herabgesetzt war, genügten 6 g, um einen Ikterus und eine starke Destruktion der Leber hervorzurufen.

Echt amerikanisch mutet einem das andere Extrem an (Tabelle Fall 47, Plummer). Wegen Arthritis chronica mit vermutlichem Fokalinfekt wurden währden 117 Tagen total 555 g Sulfanilamid verabreicht. Bei einer solchen Riesendosis ist es allerdings nicht verwunderlich, daß eine totale Anurie mit hochgradiger Urämie auftrat. Durch besonders hohe Dosen, über 100 g, stechen auch Fall 39 (Baird) mit 112 g — Agranulocytose — und ein Fall 43 (Hegglin) mit 108 g — Agranulocytose — hervor. Stähelin allerdings teilt

mit, daß es Bickel und Mozer gelungen sei, 2 Fälle von Endokarditis lenta, einmal mit 600 g, das andere Mal mit 1000 g Sulfanilamid zu heilen.

Ueber die Dosierungen, die einen letalen Ausgang zur Folge hatten, möge folgende Tabelle orientieren:

Dosis:	Todesfälle:
6—10 g	3
11—20 g	6
21—30 g	8
31—40 g	8
41—50 g	4
51—70 g	9
71—100 g	3
101—150 g	3
151—200 g	1
Ueber 200 g	1
Dosierung unbekannt	6

Daß nicht nur die gesamte verabreichte Dosis ins Gewicht fällt, liegt auf der Hand. Vielmehr spielt die in der Zeiteinheit, d. h. pro die verabreichte Menge eine große Rolle. Aus diesem Grunde habe ich in meiner Tabelle auch die Zeit vom Beginn der Therapie bis zum erfolgten Tode in Tagen angegeben.

Was als normale Dosierung zu gelten hat, ist am besten aus den, von den Herstellerfirmen herausgegebenen und den Präparaten beigelegten Schriften ersichtlich. Allerdings muß man auch in dieser Hinsicht vorsichtig sein, was ich an einem Selbstversuch erfahren mußte. Als völlig Gesunder nahm ich innert 12 Stunden 8 g Irgamid, in 8 Dosen von je 1 g mit reichlich Flüssigkeit zu mir. Die von der Herstellerfirma angegebene Maximaldosis pro die beträgt 6 g. Die körperliche Anstrengung am fraglichen Tage bestand lediglich in einem dreistündigen Spaziergang. Schon nach 6 g trat leichter Drehschwindel auf. Trotzdem nahm ich die restlichen 2 g zu mir und legte mich dann zu Bett. In der Nacht traten Gefühlshalluzinationen in beiden Armen, Händen und Beinen auf. Am Morgen konstatierte ich eine starke Zyanose und konnte nur mit Mühe ca. 200 ccm. stark trüben Harn lösen. Das unter dem Mikroskop untersuchte, massive Sediment bestand aus lauter azetylierten Sulfanilamidkristallen. Der Sulfanilamidgehalt des Blutes betrug 8 mg%, der des Harnes 60mg%. Durch starken Flüssigkeitskonsum, ca. 4 lt Lindenthee im Verlaufe des Tages, verbesserte sich die Diurese rasch und war nach 48 Stunden wieder normal. Der Blutspiegel sank rasch auf 0. Am 4. Tage traten heftige Schmerzen in beiden Peronei auf, die erst nach 2 Wochen wieder ganz abklangen.

Im Allgemeinen werden 4 bis 6 g pro die als normale Dose angegeben. Ueber 6 g geht man nur in einzelnen Fällen, um eine sogenannte Stoßthera-

pie einzuleiten. Für Kinder gibt Tobler als höchste Tagesdosis 0,2 bis 0,3 g pro Kg. Körpergewicht an, für Säuglinge und Kleinkinder 0,1 g pro Kg. Körpergewicht.

Aus allem geht hervor, daß auch die Verträglichkeit für Sulfonamide individuell stark verschieden ist und je nach Gesundheitszustand, Ueberempfindlichkeit usw. stark schwanken kann. Eine scharfe Ueberwachung jedes mit diesem Medikament behandelten Kranken ist angezeigt. Die Ueberwachung besteht in einer beständigen Kontrolle des Blutbildes und der Urinausscheidung. Um Zwischenfälle zu vermeiden, muß Wert auf eine starke Flüssigkeitszufuhr gelegt werden.

Autorenverzeichnis:

Tobler: Sch. med. W. sch. 1942/263
Stähelin: Schw. med. W. schr. 1942/227

D. Ein forensischer Fall von Sulfanilamid-Vergiftung

Anlaß zur Bearbeitung dieses Themas über die toxischen Schäden durch Sulfanilamide und deren Nachweis gab ein außergewöhnlicher Todesfall, der dem gerichtlich-medizinischen Institut der Universität Bern, Prof. Dettling, zur Abklärung übergeben wurde.

Fall 19: Am 15. Sept. 1941, morgens 6.15 Uhr, wollte der sonst kräftige, 27-jährige Metzgerbursche E. R. bei Arbeitsbeginn einen Ofen anfeuern. Bei dieser Tätigkeit sank er ohne ersichtlichen Grund plötzlich um. Er war nicht bewußtlos und konnte noch um Hilfe rufen. Ein im gleichen Betriebe angestelltes Dienstmädchen hob ihn auf und brachte ihn zu Bett. Er konnte noch die Auskunft geben, daß er sich schon am Tage vorher unwohl gefühlt habe und während der Nacht habe erbrechen müssen. Schon damals sei er umgefallen.

Den Vortag verbrachte er bei seiner Braut. Auch dieser hatte er geklagt, es ei ihm nicht recht wohl und aus diesem Grunde habe er auch ein Glas Schnaps konsumiert.

Als ihm das Dienstmädchen um ca. 7 Uhr Kaffee brachte, trank er diesen gierig. Nach verschiedenen Zeugenaussagen war R. zyanotisch, aber die Atmung ging regelmäßig. Er meinte auch es sei unnötig einen Arzt zu konsultieren.

Um 8 Uhr ca., als man wieder nach ihm schaute, war er bereits bewußtlos und um 9 Uhr entschloß man sich den Arzt Dr. M. zu rufen. In einem Bericht an das Richteramt T. gibt dieser über den weitern Verlauf des Falles folgende Schilderung: Am 15. Sept. 1941, vormittags ca. 9 Uhr, wurde ich von Frau S. in R. telephonisch angerufen mit der Bitte, sobald als möglich nach R. zu kommen, da der Metzgerbursche im Sterben liege. Nach ca. 20 Minuten war ich zur Stelle und fand R. in bewußtlosem Zustande im Bett liegend vor, sodaß jede direkte Fragestellung schon unmöglich war. Frau S. machte mir folgende Angaben: R. sei am Vortage (Sonntag) zu Hause gewesen, wahrscheinlich um verschiedene Angelegenheiten zu regeln, da er zu heiraten beabsichtigte. Er sei am Sonntagabend spät wieder nach R. gekommen. Er habe sich nicht ganz wohl gefühlt und habe deshalb auf der Heimfahrt einen Schnaps getrunken. Auch in der Nacht habe er sich wegen Uebelkeit ins Freie begeben müssen. Am Morgen des 15. Sept. sei er beim Versuch zum Morgenessen zu kommen, zusammengebrochen. Als man einige Zeit später das Essen ins Bett bringen wollte, wurde er schon schwer krank im Zimmer vorgefunden und konnte keine Auskunft mehr erteilen. Die Ereignisse verliefen nun außerordentlich rasch.

9.00 Uhr: Ich erhob folgenden Befund: R. war bewußtlos und lag heftig, aber regelmäßig atmend, auf dem Bett. Von Zeit zu Zeit bewegte er sich un-

ruhig. Er war auffallend blau (zyanotisch). Der Puls war außerordentlich rasch, 140—160, und von sehr schlechter Qualität, oft kaum fühlbar. Einen auffallenden Geruch konnte ich nicht feststellen (Atemluft). Der Patient war sehr steif im Rücken und Nacken, sodaß die Untersuchung der Lungen im Rücken sehr schwierig war. Die Patellarreflexe und die Achillessehnenreflexe waren stark gesteigert. Babinsky angedeutet positiv. Augen: Pupillen ziemlich eng, auf Licht prompt reagierend. Lunge o. B., ebenso Bauch. Das Herz außer stark beschleunigter Aktion o. B.

Eine genaue Diagnose ließ sich nicht stellen und ich meldete den Patienten sofort dem Spital B. an mit der Angabe, es könne sich um Hirnhautentzündung, eine Miliartbc., oder auch eine Vergiftung handeln. Vom Beginn der Untersuchung bis zum Eintreffen des Krankenautos mußte ich R. zwei Coramin- und eine Campherinjektionen machen (jeweils zwei ccm.), da der Zustand des Kranken in kurzer Zeit außerordentlich bedrohlich wurde.

Gez. Dr. M.

In der Bezirkskrankenanstalt in B. wurde um 10.45 Uhr folgender Eintrittsstatus aufgenommen: kräftiger junger Mann in gutem Ernährungszustande. Völlig bewußtlos. Pupillen reagieren auf Licht. Reflexe lebhaft. symmetrisch verstärkte, lebhafte Zwerchfellatmung. Die Haut ist am ganzen Körper, besonders aber im Gesicht und an den Händen grauzyanotisch, zum Teil marmoriert. Keine Nackenstarre. Muskeltonus abwechselnd stark und schlaff. Keine Spuren von Verletzungen.

Lungen: in der rechten Axillarlinie scheint eine leichte Schallverkürzung zu bestehen. feuchte, nicht klingende Rasselgeräusche Herz: leicht nach rechts verbreitert, leise Töne ohne Geräusche. Tachycardie. Abdomen weich, nicht aufgetrieben, keine pathologischen Resistenzen, Genitale normal. Die Extremitäten werden zeitweise bewegt, äußerlich keine Veränderungen. keine sichern Lähmungen.

Nach 2 Stunden: der Puls wird nach Injektion von 3 ccm. 01. camphor. forte und Traubenzucker-Strophantin i. v. etwas besser. Die Haut scheint weniger zyanotisch. Pat. wird ständig mit Sauerstoff beatmet.

Nach 3 Stunden: durch Katheterismus werden ca. 100 ccm. auffallend dunkelbrauner Urin entleert. Urinuntersuchung: Albumen und Zucker negativ. Chloride und Bilirubin normal. Urobilin nicht vermehrt. Reaktion sauer. Spez. Gewicht 1025. Sediment: granulierte Zylinder, wenig Erythrozyten. Mit Benzidinreagens starke Grünfärbung.

Entnahme von 50 ccm. Blut aus der Armvene. Das Blut ist schon bei der Entnahme schmutzig-braun verfärbt, das Serum ist dunkel-braunrot. Blutstatus: 5.6 Mill. Erythrozyten. — 86 % neutrophile Segmentkernige, 5 % neutrophile Stabkernige, 7 % Lymphozyten, 2 % große Monozyten. Toxische Veränderungen in den Kernen.

18 Uhr: die Atmung wird schlecht, setzt oft aus. Nasenflügelatmen.

20.30 Uhr: Venenpunktion, 250 ccm. Blut entnommen.

22.00 Uhr: Patient wird pulslos. Trotz Cycliton und künstlicher Atmung tritt der Tod ein. Gez. Dr. L.

Aus dem Sektionsprotokoll von Prof. Dr. Dettling ist zu erwähnen: Totenflecken zeigen eine eigentümlich beige-braunrote Farbe, sie sind nicht besonders stark, wie abgepudert, auch an den Fußsohlen. Daneben ist die Haut schmutzig-bräunlich bis braungrau. Auch die Lippen sind eigentümlich blaß, braungelb mit einem Stich ins bläuliche. Die Skleren sind gelblich. Sämtliche innern Organe zeigen eine schmutzig-braungraue Farbe. Von der Lunge läßt sich schokoladecrèmeähnliche Flüssigkeit abstreifen. Sogar die Kopfschwarte ist schmutzig-braun.

Außer einer mäßigen Herzerweiterung und der merkwürdig schmutzig-braunen Verfärbung der Haut und der innern Organe ergibt die Sektion nichts pathologisches. Post mortem angelegte bakterielle Kulturen aus dem Blut und dem Darminhalt verliefen negativ.

Histologischer Befund, erstattet vom pathologischen Institut der Universität Bern. Myokard: Muskelfasern mittelbreit, hie und da leicht feintropfig verfettet, stark fragmentiert. An den Kernpolen wenig Lipofuszin. Gefäße und Interstitien zart. Lungen: Alveolen mittelweit oder kollabiert, oft mit hämosiderinhaltigen Epithelien, selten Oedemflüssigkeit im Lumen. Gefäße sehr weit, geschlängelt, blutreich. Im Interstitium leichte lymphozitäre Infiltration. Keine Fettembolie. Milz: Trabekel zart. Mäßig viele kleine bis mittelgroße Follikel. Intima der Follikelarterien leicht hyalin verdichtet und verfettet. Pulpa sehr blutreich. Stark erweiterte, strotzend mit Blut gefüllte venöse Sinus, einige Lymphozyten und neutrophile Leukozyten und spärliche Pulpazellen. Nieren: Glomeruli normal groß, mäßig bluthaltig. Tubulusepithelien in den Hauptstücken sind postmortal nekrotisch, in den Schalt- und Schleifenstücken leicht feintropfig verfettet. Im Lumen oft geronnenes Eiweiß. Gefäße und Interstitien zart. In letzteren hie und da einige Lymphozyten. Keine Fettembolie. Leber: Venae centrales und Kapillaren weit, stark bluthaltig. Leberzellbalken verschmälert, in den Läppchenzentren leicht lipofuszinhaltig und feintropfig verfettet. Glisson'sche Scheiden hie und da leicht verdichtet, leicht mit Lymphozyten infiltriert. Aeste der Vena portae stark bluthaltig. Pankreas: mittelgroße Läppchen mit leicht verfetteten Epithelien und spärlich mittelgroßen Langerhans'schen Inseln.

Durch Nachfrage in den verschiedenen Apotheken der Gegend wurde festgestellt, daß sich R. eingehend darum bemüht hat, sich Cibazol oder ein anderes Sulfanilamid zu erstehen. Eine von Dr. Gerber in der chemischen Abteilung des gerichtlich-medizinischen Institutes der Universität Bern ausgeführte Mikro-Analyse des Harns ergab einen positiven Mikronachweis von

Schwefel und ein nach dem Verfahren von Domagk durchgeführter Versuch der Koppelung mit a-Naphtylamin ergab eine orangerote Färbung. Damit dürfen wir eine Vergiftung mit Sulfanilamid als bewiesen betrachten, da einmal die bei der Sektion gefundenen anatomischen Veränderungen typisch für eine solche sind, zum andern Mal, weil der Mikronachweis von Sulfanilamiden gelungen ist.

Eine von mir am 10. März 1942 durchgeführte Untersuchung an aufbewahrtem Blut und Harn des R. führte zu den gleichen Resultaten.

Dieser Fall führt mit eindeutiger Klarheit neuerdings vor Augen, daß die Rezepturpflicht für Sulfanilamide eine absolut notwendige Maßnahme ist.

E. Der forensische Nachweis von Sulfanilamiden

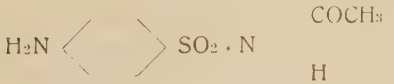
Sämtliche Sulfanilamide verlassen bei intakter Diurese den Körper außerordentlich rasch wieder. Nach oralen Gaben werden in kurzer Zeit 75—500 mg% ausgeschieden. Nach Lucas und Mitchell wird das Maximum der Konzentration im peripheren Blut nach ca. 4 Stunden erreicht. Nach therapeutischen Dosen sind im Blute 10—14 mg% enthalten. Die Sulfanilamide sind sehr rasch in allen Körperteilen nachzuweisen. Im Liquor steigt die Konzentration fast ebenso rasch wie im Blut. Döllken erbrachte sogar den Nachweis in der Haut. Auch in den Schweiß gehen die Präparate über. Die Resorption der einzelnen Präparate erfolgt verschieden rasch; aber das Gebiet ist noch zu wenig erforscht, um darüber im Einzelnen Genaues sagen zu können.

Wie schon oben mehrmals erwähnt, wird ein Teil der Sulfanilamide im Körper azetyliert und es können die azetylierten Kristalle, wenn sie sich in den Harnwegen ablagern, eine Anurie zur Folge haben. Diese Azetylierung erfolgt, wie man aus Experimenten von Klein und Harris schließen kann, in der Leber. Die beiden Forscher stellten dies fest, indem sie Prontalbin zu Leberschnitten von Kaninchen und Ratten zugaben. Das Prontalbin wurde zum Teil in die azetylierte Form verwandelt. Das gleiche darf man für sämtliche andern Salfanilamide annehmen.

Zum Beispiel: aus dem wirksamen, aber giftigen
p-Aminobenzolsulfonamid (Sulfanilamid)

entsteht im Organismus durch Entgiftung (Azetylierung) das unschädliche, aber therapeutisch auch wirksame p-Azetylaminobenzolsulfonamid.

Durch Azetylierung an der Sulfaminogruppe entsteht das entgiftete und zugleich chemotherapeutische hochwirksame
Albucid = p-Aminobenzolsulfonazetylamid.

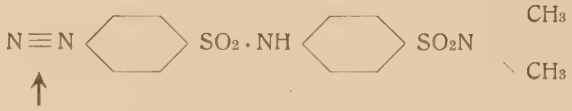


Der spezifische Nachweis der Sulanilamide, wie ihn schon 1938 Marshall ausgearbeitet hat, beruht darauf, daß man die freie Aminogruppe diazotiert und die so erhaltene freie Diazoniumverbindung in eine gefärbte Azoverbindung überführt. Daraus folgt allerdings, daß auch andere Stoffe, die eine freie Aminogruppe besitzen, dieselbe Reaktion geben können und ausge-

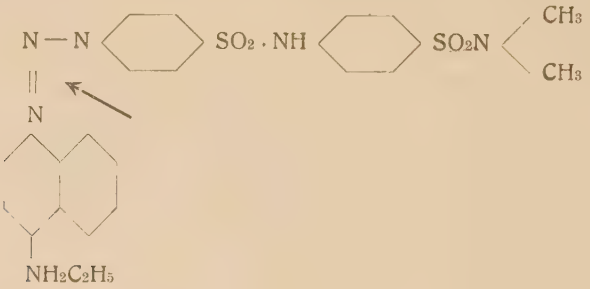
schlossen werden müssen. Es sind dies: Novocain, Trypaflavin, Rivanol, Anaesthesin, Cycloform, Tutocain, Orthoform, Atoxil, Phenacetin, Antifebrin, Lactophenin, Atebrin und andere. Zudem muß, um die in die erwähnten Acetylverbindungen umgewandelten Anteile der Sulfanilamide bei der Untersuchung mit zu erfassen, eine Hydrolyse durchgeführt werden. Daraus ergibt sich aber die Möglichkeit, daß auch andere in der Aminogruppe azetylierte Substanzen, wie Phenacetin und Antifebrin sich störend bemerkbar machen. Für den Kliniker mögen diese Störungen an sich belanglos sein, nicht aber für den Gerichtsmediziner. Der Kliniker weiß was er verabreicht und ihn interessiert nur die Konzentration des verabreichten Mittels, während der Gerichtsmediziner ja herausbringen soll, was verabreicht worden ist. Wir stellen daher die Forderung auf, daß zum forensischen Nachweis der Sulfanilamide auch der Mikronachweis von Schwefel (keine der störenden Substanzen enthält Schwefel) geleistet werden muß und daß zudem zur Differenzierung der Präparate aus einigen gewonnenen Kristallen der Schmelzpunkt bestimmt werden muß. Die Methodik wird weiter unten beschrieben.

1. Qualitativer Nachweis der Sulfanilamide = Diazotierung und Kuppelung.

Die freie NH_2 Gruppe der Sulfanilamide wird mit Na-Nitrit ($Na\text{-}NO_3$) diazotiert, es entsteht ein Körper folgender Konstitution (Uliron als Beispiel genommen:



Daran wird z. B. Aethyl-a-Napftylaminchlorhydrat gekoppelt, wobei ein roter Farbstoff folgender Konstitution entsteht:



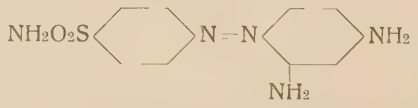
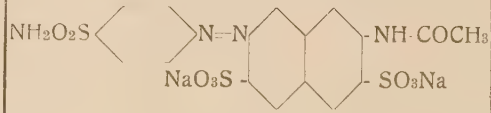
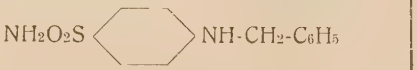
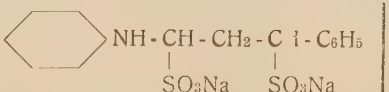
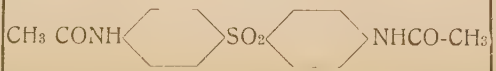
2. Quantitativer Nachweis:

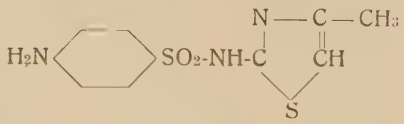
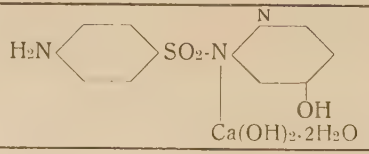
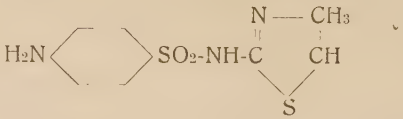
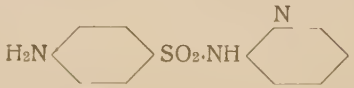
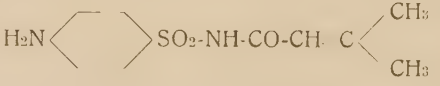
Der quantitative Nachweis der Sulfanilamide beruht auf der gleichen Methode der Herstellung eines roten Farbstoffes. Um aber den charakteristischen Farbstoff einwandfrei zu entwickeln ist es wesentlich, vor dem Zusatz der Kuppelungskomponente das überschüssige Nitrit zerstört zu haben. Dies ge-

schieht am besten durch Zusatz von Aminosulfosäure (NH_2 SO_3 H). Durch diese Säure wird das überschüssige Nitrit unter leichter Gasentwicklung von freiwerdendem N2 zerstört. Nur unter dieser Bedingung ist die Entstehung von Nitroseverbindungen verhütet, die durch ihre gelbe Farbe und ihre Schwerlöslichkeit bei der Kolorimetrie störend wirken. Die Zerstörung des Nitrits kann an Hand des Negativwerdens der Jodkaliumstärkepapierreaktion verfolgt werden.

Der durch die Kuppelung gebildete Farbstoff ist bei saurer Reaktion schwer wasserlöslich, z. T. sogar unlöslich und fällt auch bei starker Verdünnung sehr bald unter Aenderung der Farbnuance aus. Deswegen wird zur bessern Lösung und Erhaltung des Farbstoffes ein Zusatz von Methylalkohol empfohlen, indem die gebildete Farbe stabil ist. Bei unsern Untersuchungen hat sich etwas Alkali zuzusetzen besser bewährt, das aber je nach dem mit was für einer Substanz gekuppelt wurde, einen leichten Farbumschlag ins Orange bis ins Rote bewirkt. Es hat aber den Vorteil, eine molekulardisperse Lösung, wie sie für die Kolormetrie erwünscht ist, aufrecht zu erhalten.

Übersicht über die in der Schweiz am häufigsten angewandten Sulfanilamide

Präparat	Formel	Chem. Bezeichnung	Löslich in	Schmelzp.	Hersteller
1. Prontosil rubr.		4-Sulfonamid-2', 4' Diaminobenzol	Gemisch von Alkohol 95 % und Azeton zu gleichen Teilen	248-250°	Bayer
2. Prontosil sol.		Dinatriumsalz der 4'-Sulfamido-phenyl-azo-7 acetylamino 1-oxynaphtalin-3, 6-disulfosäure	Wasser	248-250°	Bayer
3. Prontalbin Gombardol Streptocid Amanol		p-Aminophenylsulfonamid p-Aminosulfonsäureamid p-Aminobenzolsulfonamid Sulfanilamid	heisses Wasser	165°	Bayer
4. Septazine Chemodyn		Benzyl-amino-phenyl-sulfamid	schwerlöslich in Wasser, Aether, Chloroform, besser in Weingeist	179°	Spezia
5. Soluseptazine		p-(g-Phenylpropylamino-phenylsulfamid-a-g-disulfosaures Na.)	Wasser leicht Weingeist schwer	179°	Spezia
6. Uliron		4-(4'Aminobenzol-sulfonamido) -benzolsulfondymethyl-amid	gut in verdünnter Natronlauge	194°	Bayer
7. Rodilone		Di-(p-acetylaminophenol) Sulfon	schwer in verdünnter HCl	298°	Spezia

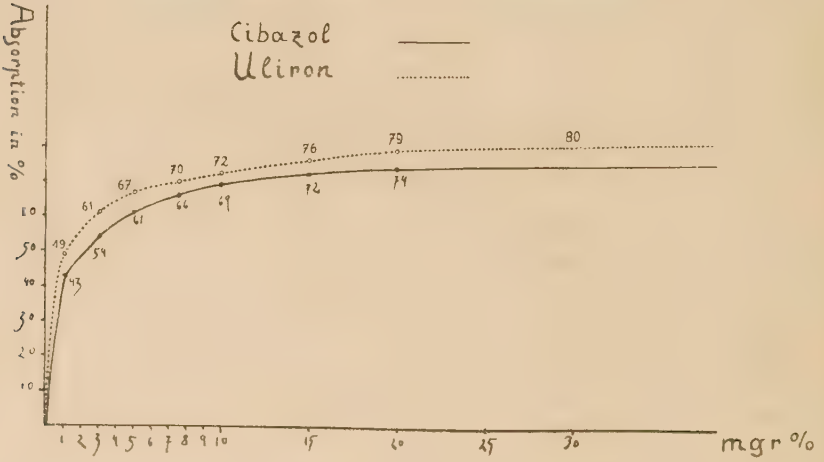
Präparat	Formel	Chem. Bezeichnung	Löslich in	Schmelzp.	Hersteller
8. Albucid		p-Aminobenzolsulfon-acetylamid	Säuren und Alkalien	182-180°	Schering
9. Ultraseptyl		2-(p-Aminobenzolsulfa-mido) 4 methylthiazol	in Wasser schwer in wässerigen Alka-lien leicht	238°	Uipest
10. Haptocyl		Calciumhydoroxy-2-4'-aminobenzol-sulfonamido-pyridindihydrat	in Säuren und Alkalien leicht	über 340°	Cilag
11. Cibazol		Sulfanilamidothiazol	heisses Wasser	200-202°	Ciba
12. Dagenan		Sulfanilamidopyridin	verd. HCl	192°	Spezia
13 Irgamid		N-Dimethylacroyl-Derivat des Sulfanilamids	Alkohol und Aceton	180°	Geigy
14. Neonliron		4-(4'Aminobenzolsulfon-amido)-Benzolsulfonon-monomethylamid	Na OH	142-44°	Bayer

In unserem Laboratorium haben wir die 14 in der Schweiz gebräuchlichen und im Handel befindlichen Sulfanilamidpräparate auf ihre Nachweisbarkeit geprüft und konstatiert, daß obige Nachweismethode für alle zutrifft und sich auch quantativ auswerten läßt. Eine einzige Ausnahme bildet das Prontosil rubr. und das Prontosil solubile, die ja an sich schon ein Farbstoff sind und auch als solche ausgeschieden werden.

Unsere Versuchsanordnung war die folgende: Zuerst wurde von jedem Präparat eine Lösung von 10 mg% = 1 ‰ hergestellt und erst generell nach den oben angegebenen Methoden geprüft, ob sich der qualitative Nachweis erbringen lasse. Das ist vollständig gelungen. Die einzige Schwierigkeit bestand darin, die verschiedenen Präparate in Lösungen bringen zu können. Ich habe deshalb in der beigefügten Tabelle auch angegeben, in was sich die Sulfanilamidderivate am leichtesten lösen lassen. Auch dies mußte von uns zum Teil ausprobiert werden, weil nicht von allen Firmen diesbezügliche Angaben erhältlich waren.

Nachdem nun generell der Nachweis gelungen war, stellten wir steigende Lösungen von 1 mg% = 0,1 ‰ bis 25 mg% = 25 % her, koppelten und brachten die Lösungen vor das Absorptionskolorimeter. Es ergab sich für sämtliche Präparate anliegende, charakteristische Absorptionskurve.

Kolorimetrische Absorbationskurve

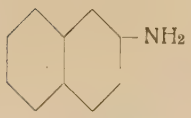


Wir haben auch eingehend geprüft, welche Stoffe sich am besten zur Koppelung eignen. Es hat sich herausgestellt, daß man dazu am besten Phenole, Naphtylamine oder Naphtole verwendet.

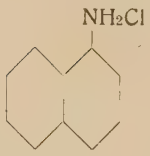
Folgende Stoffe wurden von uns auf ihre Eignung zur Kuppelung an die diazotierten Sulfanilamide geprüft.

a — Naphtylamin:
Smp. 50°, Kp. 300°

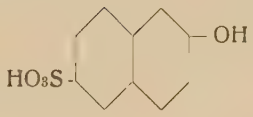
b — Naphtylamin:
Smp. 112°, Kp. 294°



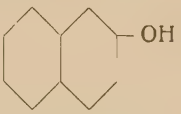
a — Naphtylaminhydrochlorid:



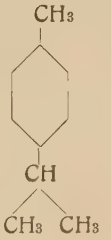
b — Naphtolsulfosäure:
2 — Naphtol 6 Sulfosäure



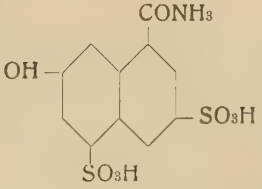
Schäffersche Säure
b — Naphtol:



Thymol:
Oxiderivat des 1 Methyl — 4 Isopropylbenzols
Smp. 51°, Kp. 232°



Acetyl — H Säure:
1 Acetylamino — 8 — Oxy. — 3,6 naphtalindisulfosäure



Sie eignen sich alle ohne Ausnahme gut zur Kuppelung und ergeben alle einen Farbstoff, der zwischen Orange und einem etwas blaustichigen Rot schwankt. Als das Beste hat sich das a-Naphtylamin herausgestellt.

3. Quantitative Bestimmung von Sulfanilamiden in Körperflüssigkeiten:

Um möglichst Fehlresultate zu vermeiden, haben wir eine ganze Reihe von Methoden zur quantitativen Bestimmung von Sulfanilamiden in Körperflüssigkeiten geprüft. Unserer Erfahrung nach hat sich die von Krebs und Franke angegebene verbesserte Marshall'sche Methode als die einfachste und sicherste erwiesen, die ich aus diesem Grunde hier angeben möchte.

A. Bestimmung im Gesamtblut: 2 ccm. Blut werden mit 8 ccm. 0,1 % Saponinlösung hämolisiert. Dann wird zur Entfernung des Eiweißes mit 10 ccm. Azetatgemisch (Acid. acet. 56,5, Natr. acet. 118, Aqua dest ad 1000) 5 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Das ausgeflockte Eiweiß wird abfiltriert.

B. 2 ccm. Filtrat werden in 10 ccm. Meßkölbchen möglichst unter Eiskühlung mit 1 ccm n/1 HCl und 0,5 ccm Natriumnitritlösung (0,1 %) versetzt. Nach 1 Minute wird durch Zugabe von 1 ccm Aminosulfosäurelösung (0,5 %) die überschüssige salpetrige Säure entfernt und schließlich 2 ccm methyl-alkoholische Dimethyl-a-Naphtylaminlösung (0,3 %) zugegeben. Dann fügt man einige Tropfen stark verdünntes Alkali bei, um den Farbstoff gut in Lösung zu bringen. Nach Auffüllung bis zur Marke 10 wird gegen eine Standardlösung photometriert.

C. Serum: 1 ccm wird mit 4 ccm dest. H20 verdünnt und wie unter A angegeben, mit 5 ccm Azetatgemisch enteiweißt. Dann wie unter B.

D. Liquor: Die Bestimmung erfolgt wie unter C.

Für die Gesamtbestimmung des freien und gebundenen Sulfanilamids werden 5 ccm des Filtrats A. C. oder D. mit 5 ccm 10 n-Na-OH 1 Stunde auf dem Wasserbad am Rückflußkühler hydrolisiert. Nach dem Neutralisieren mit starker HCl (zweckmäßig 36 %) wird auf 20 ccm aufgefüllt. 2 ccm davon, das sind 0,5 ccm ursprüngliches Filtrat, werden wie unter B. weiterbehandelt.

E. Harn wird nach der Beseitigung der Eigenfarbe 1 : 10 bezw. 1 : 100 verdünnt, ev. mit Bleiazetat oder Kohle entfärbt. 2 ccm davon werden wie unter B. angegeben weiterbehandelt. Zur Gesamtbestimmung werden 5 ccm verdünnter Harn mit 5 ccm 10-n NaOH wie oben hydrolysiert. Nach dem Neutralisieren wird wie unter D und B angegeben weiter verfahren.

F. Stuhl: 10 g Fäzes werden mit 100 ccm n/10 NaOH gut zerkleinert unter häufigem Schütteln stehen gelassen. Dann wird mit Eisessig etwa 10 ccm angesäuert und mit destilliertem Wasser auf 250 ccm aufgefüllt. Davon wird ein aliquoter Teil filtriert und das Filtrat 1 : 10 bezw. 1 : 100 aufgefüllt. 2 ccm dieser Lösung werden wie unter B angegeben weiter behandelt.

Wichtig ist auf jeden Fall, daß man nur frische und einwandfreie Reagenzien verwendet. Ob die Na-N03 Lösung noch frisch ist wird dadurch geprüft, daß sie Jodkaliumstärkepapier bläut. Die Kuppelungssubstanzen kann

man ,je nach dem was man verwendet, in Wasser oder Aethylalkohol lösen. Die Lösungen sind aber nicht unbegrenzt haltbar. Die Zersetzung zeigt sich durch eine Trübung und bläuliche Verfärbung an.

Eine Reihe ähnlicher Arbeitsgänge werden von jeder Sulfanilamid herstellenden Firma angegeben, aber die meisten haben den Nachteil, daß sie zu wenig genau oder zu spezifisch auf ein einzelnes Präparat ausgearbeitet sind. (Z. B. Oesterheld für Cibazol Schw. med. Wochenschrift 1940/459.) Eine ähnliche Methode wie die obige gibt R. Pulver an. Deutsch veröffentlichte erst kürzlich eine Arbeit, wobei die Marshall'sche Methode verbesert, aber auch kompliziert wird. Der Hauptnachteil seines Verfahrens besteht unserer Ansicht darin, daß zum Kuppeln ein PH von 6 konstant eingehalten werden muß, ansonst eine gelbe Färbung im sauren Milieu und eine Farbbildung im alkalischen Milieu überhaupt nicht eintritt. Bei dem von uns angewendeten Verfahren muß auf das PH nicht stark geachtet werden. Immerhin müssen wir zugeben, daß wir diese Seite der Frage nicht untersucht haben.

Untersuchungen zum qualitativen Nachweis der Sulfanilamide mittelst Ultraviolettstrahlen blieben erfolglos.

4. Mikronachweis des Schwefels:

Für einen Kliniker, der weiß was er verabreicht hat und die Sufanilamide lediglich zur Kontrolle und Auswertung des klinischen Bildes bestimmt, mögen die oben angegebenen Farbreaktionen genügen, nicht so für den Gerichtsmediziner. Er hat alle in Konkurrenz tretenden Präparate mit freien, aktiven Aminogruppen auszuschließen. Dies geschieht durch den Mikronachweis von Schwefel, denn glücklicherweise enthält keines der auszuschließenden Produkte Schwefel, sodaß wir sagen können, ohne Schwefelnachweis kein Sulfonamid nachgewiesen.

Das von uns angewendete Verfahren ist das folgende: Harn wird auf dem Wasserbad bis zur Tröckne verdampft. Man schmilzt nun einen Teil der gewonnenen Substanz nach Lassaigue mit metallischem Natrium und reduziert so zu Sulfid. Die Schmelze wird im kalten Wasser abgeschreckt und ein Tropfen der Flüssigkeit gibt mit Natriumnitroprussid eine violette Färbung, oder Schwärzung einer Silbermünze, oder Schwärzung alkalischer Bleiazetatlösung.

Die Methode hat den Vorteil, daß sie äußerst einfach und zugleich hochspezifisch ist. Es gelingt nach diesem Verfahren Bruchteile eines Milligrammes Schwefel nachzuweisen.

5. Bestimmung des Schmelzpunktes der Sulfanilamide:

Schließlich kann es forensisch noch von Wichtigkeit sein, nachdem Sulfanilamid mit Sicherheit nachgewiesen ist, das einzelne Präparat noch zu spezifizieren. Der einfachste Weg dazu ist die Bestimmung des Schmelzpunktes.

Ein Teil des zur Tröckene verdampften Harnes wird unter dem Mikroskop geschmolzen. Nach der Anordnung von Koffler kann der Schmelzpunkt direkt abgelesen werden. Die Schmelzpunkte für jedes einzelne Präparat sind in der Tabelle aufgeführt und geben die von der Herstellerfirma angegebenen Werte wieder. Wo die Angaben des Herstellers fehlten, wurden sie von uns selbst bestimmt. Die Schmelzpunktbestimmung ist in allen jenen Fällen unmöglich, wo das Sulfanilamid ein metallisches Jon enthält. Es tritt dann keine Schmelzung, sondern eine Verkohlung ein. Bis dato trifft das nur für 1 Präparat, das Haptocyl, das ein Ca-Jon enthält, zu.

Autorenverzeichnis:

Domagk: Die Chemotherapie durch Sufanilamide S. 77
Lucas und Mitchell: Journal of Canada med. Ass. 1939/40
Döllken: Dermat. W. schr. 1939
Klein und Harris: Journal of biol. Chem. 1938/124
Marshall: Science 1938/1248
Krebs und Franke: Kl. W. schr. 1939/1248
Pulver: Schw. med. W. schr. 1941/1608
Oesterheld: Schw. med. W. schr. 1940/459
Deutsch: Schw. med. W. schr. 1942/672

Zusammenfassung

In vorliegender Arbeit wird eine Uebersicht über sämtliche Vergiftungserscheinungen, die durch Sulfanilamide hervorgerufen werden können, gegeben. Vorerst werden die leichten Intoxikationserscheinungen, wie Kopfweh, Uebelsein, Erbrechen, Zyanose, vorübergehende Azoospermie, Photosensibilisierung und flüchtige Skleritis beschrieben.

Anhand von 19 Krankengeschichten, meist mit Sektionsprotokollen versehen und anhand einer tabellarischen Uebersicht werden 50 durch Sulfanilamid verursachte Todesfälle eingehend dargestellt. Die einzelnen Krankheitsbilder verteilen sich wie folgt:

1. Schädigung der Leukopoese im Knochenmark, Agranulozytosen: 25 Todesfälle = 50 %
2. Schwere Schädigungen der harnbildenden und harnabführenden Organe, Hämaturie, Anurie, Urämie: 6 Todesfälle = 12 %
3. Toxische Einwirkung auf das strömende Blut, Zyanose, hämolytische Anämie, Methämoglobinbildung, Porphyrinurie, Bildung Heinz'scher Innenkörper: 6 Todesfälle = 12 %
4. Schwere Schädigung der Leber im Sinne einer Athrophie oder Dysthrophie, Destruktion des Leberparenchyms: 7 Todesfälle = 14 %
5. Schwere Destruktion und Myelolyse des zentralen Nervensystems, besonders des Rückenmarkes, Destruktion und Entzündung der peripheren Nerven, Psychosen: 5 Todesfälle = 10 %
6. Totale Abhebung der Haut durch ein bullöses, generalisiertes Exanthem: 1 Todesfall = 2 %

Ein außergewöhnlicher Todesfall, wie ihn Prof. Dettling am gerichtlich-medizinischen Institut der Universität Bern zu untersuchen hatte, und dessen Ursache eine Sulfonamidvergiftung war, lenkte die Aufmerksamkeit auf die forensische Bedeutung der Sulfanilamide und ihres chemischen Nachweises aus der Leiche. Im beschriebenen Fall, wo ein 27 Jahre alter, kräftiger junger Mann bei der Arbeit zusammenbrach, bewußtlos wurde und innert 15 Stunden starb, wurde Sulfanilamid nachgewiesen, das er sich selbst verschafft haben muß.

Im zweiten Teil wird vorerst auf das Verhalten und die Veränderungen der dem Organismus einverleibten Sulfanilamide eingetreten. Dann wird der forensische Nachweis dieser Präparate sowohl in qualitativer wie in quantitativer Hinsicht dargestellt. Er besteht in einer Diazotierung mit nachfolgender Kuppelung der Sulfanilamide an ihrer freien Aminogruppe zu einem Farbstoff. Das quantitative Vorhandensein kann am Kolorimeter ab-

gelesen werden. Ferner wird eine kurze Anleitung zur Bestimmung dieser verschiedenen Produkte im Gesamtblut, Serum, Liquor, Harn und Stuhl gegeben. Zur Differenzierung gegen andere, beim Nachweis in Konkurrenz tretende Substanzen mit einer freien primären Aminogruppe, wird eine Methode zum Mikronachweis des Schwefels angegeben. Zur Differenzierung der Sulfanilamidpräparate unter sich selbst wird der Schmelzpunkt aus kristallisierten Niederschlägen benutzt. So wird eine sowohl für den Kliniker, wie für die gerichtliche Medizin brauchbare Methode des Nachweises gegeben.